AL. DUMINICĂ MOISESCU
EMIL TOMA

FARMACOLOGIE CLINICĂ

PENTRU CADRE MEDII

EDITURA MEDICALĂ

Scanned with OKEN Scanner

AL. DUMINICĂ-MOISESCU
Conferențiar universitar
Doctor în medicină

EMIL TOMA
Asistent universitar
Doctor în medicină

FARMACOLOGIE CLINICĂ

PENTRU CADRE MEDII

— ediția a II-a —

EDITURA MEDICALĂ — București 1977

Scanned with OKEN Scanner

PREFAȚĂ
la ediția a II-a

Apariția la scurt timp a unei noi ediții a Farmacologiei clinice s-a impus datorită epuizării rapide a primei ediții și, mai ales, datorită introducerii în practica clinică a unor noi substanțe medicamentoase sau preparate și renunțării la altele depășite ca eficiență sau generatoare de reacții adverse.

În această ediție, s-a păstrat același plan de expunere ca și în prima ediție, dar s-a revizuit textul, s-au făcut unele completări, s-au prezentat medicamentele introduse ulterior în terapeutică și s-au scos cele depășite sau care nu au mai fost incluse în Nomenclatorul de medicamente pentru anul 1976.

Prezentul manual caută să răspundă aceloraşi cerințe didactice ca și prima ediție și, în același timp, să fie actualizat în raport cu progresele înregistrate în domeniul farmacologiei clinice și al terapeuticii.

Autorii

mai 1976

Scanned with OKEN Scanner

CUPRINS

Pag.

ELEMENTE DE FARMACOLOGIE GENERALĂ 9

Absorbţia medicamentelor 11
Distribuirea medicamentelor în organism 19
Metabolizarea medicamentelor în organism 20
Eliminarea medicamentelor din organism 23
Modalităţi de acţiune a medicamentelor 25
Factori care influenţează acţiunea medicamentului 26
Toleranţa şi intoleranţa faţă de medicamente. Cumularea 28
Reacţiile adverse ale medicamentelor 30
Forme medicamentoase 31
Conservarea medicamentelor 42

MEDICAŢIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL 44

Substanţe deprimante ale sistemului nervos central 44
Substanţe excitante ale sistemului nervos central 84

SUBSTANŢE CU ACŢIUNE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV . . 89

Domeniul adrenergic 90
Domeniul colinergic 98
Substanţe cu acţiune asupra ganglionilor vegetativi (deconectante) 106

ANESTEZICE LOCALE 110

HORMONI ŞI ANTAGONIŞTI AI HORMONILOR 116

Hormonii corticosuprarenali 117
Hormonii tiroidei şi paratiroidei 127

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Hormonii pancreatici 132
Hormonii hipofizari 133
Hormonii sexuali 136

HISTAMINA ŞI ANTIHISTAMINICELE 140

MEDICAŢIA APARATULUI CARDIOVASCULAR 146

Tonicardiace 146
Antiaritmice 151
Vasoconstrictoare 155
Vasodilatatoare 157
Antihipertensive 164

MEDICAŢIA BOLILOR DE SÎNGE 170

Medicaţia antianemică 170
Medicaţia anticoagulantă 181
Medicaţia substitutivă a masei sanguine circulante 185
Fibrinolitice şi antifibrinolitice 188
Substanţe stimulante ale leucopoiezei 189
Substanţe inhibitoare ale eritropoiezei 189

MEDICAŢIA APARATULUI RESPIRATOR 190

Analeptice respiratorii 190
Antitusive 191
Substanţe modificatoare ale secreţiei bronşice 193
Substanţe bronhodilatatoare 197

MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ASUPRA DIUREZEI 203

Substanţe diuretice 203
Substanţe antidiuretice 214

MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ASUPRA MOTILITĂŢII UTERINE 216

Substanţe stimulante ale motilităţii uterine 216
Substanţe inhibitoare ale motilităţii uterine 218

MEDICAŢIA APARATULUI DIGESTIV 220

Substanţe care influenţează secreţiile digestive 221
Substanţe care influenţează motilitatea digestivă 230
„Antiseptice" intestinale 236
„Hepatoprotectoare" 237

ANTISEPTICE ŞI DEZINFECTANTE 241

Halogeni şi compuşi halogenaţi 243
Substanţe oxidante 245

Scanned with OKEN Scanner

Pag.

Detergenţi 245
Acizi şi baze 246
Alcooli, Fenoli, Aldehide 246
Aldehide 247
Compuşi anorganici sau organici ai metalelor grele 248
Substanţe colorante 249
Indicaţii practice ale antisepticelor şi dezinfectantelor (schematic) 249

ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE 251

Activitatea antimicrobiană a antibioticelor 252
Rezistenţa germenilor la antibiotice 253
Farmacocinetica 254
Acţiunea farmacologică proprie. Toleranţă. Toxicitate 256
Indicaţii şi contraindicaţii 256
Practica terapiei cu antibiotice 257
Chimioterapice „antivirale“ 286
Antimalarice 290
Antiluetice 296

INSECTICIDE, INSECTIFUGE, RATICIDE 298

Insecticide 298
Insectifuge 302
Raticide (Rodenticide) 302

VITAMINE 304

Vitamine hidrosolubile 305
Vitamine liposolubile 309

ENZIME ŞI ANTIENZIME 315

Enzime 315
Antienzime 317

SUBSTANŢE DE CONTRAST 320

BIBLIOGRAFIE 324

Scanned with OKEN Scanner

ELEMENTE DE FARMACOLOGIE GENERALĂ

Farmacologia este domeniul biologiei care se preocupă de studiul complex al medicamentului: origine, compoziţie, proprietăţi fizico-chimice, farmacocinetică, întrebuinţări în practica medicală.

Denumirea de „Farmacologie" provine de la cuvintele greceşti: farmacon=medicament, logos=studiu, ştiinţă.

Farmacologia modernă este o disciplină deosebit de importantă pentru practica medicală, fiind indispensabilă oricărui cadru medical. Pentru personalul de îngrijire a bolnavului, în mod special, aprofundarea farmacologiei clinice reprezintă o activitate de mare importanţă teoretică şi practică, iar datele farmacologiei trebuie să fie privite în strînsă legătură cu noţiunile disciplinelor înrudite (fiziologie normală şi patologică, biochimie, imunologie, patologie clinică etc.).

Medicament este orice produs (substanţă, drog sau produs biologic) care influenţează substanţa vie. În interesul practicii medicale, prin medicament se înţelege produsul folosit în actul terapeutic în scopul prevenirii, ameliorării sau vindecării unui bolnav. De asemenea sînt considerate medicamente şi substanţele folosite în scop diagnostic (de exemplu substanţele radioopace întrebuinţate pentru examenele paraclinice).

Activitatea de producere şi cercetare a noi clase de substanţe medicamentoase reprezintă astăzi o preocupare deosebită. Numărul foarte mare de substanţe-medicament realizate depăşeşte posibilităţile de reţinere şi de cunoaştere a tuturor produselor existente. Din aceste motive, personalul medical va face eforturi îndreptate permanent spre cunoaşterea medicamentelor de valoare terapeutică sigură şi larg folosite în tratamentele moderne. Se înţelege deci că pentru realizarea acestui dezi-

Scanned with OKEN Scanner

derat, o importanţă deosebită o are farmacologia clinică, disciplină care trebuie să pună la îndemînă cunoştinţele de specialitate necesare tuturor cadrelor sanitare angajate în îngrijirea bolnavului.

Medicamentele folosite în practica medicală curentă provin din surse diferite: a) vegetale; b) produse animale; c) minerale; d) corpi sintetici.

Cele provenite din regnul vegetal şi animal se numesc droguri, din care se extrag principiile active: alcaloizi, glucozide, antibiotice etc.

Regnul animal furnizează substanţe-medicament, dar folosirea lor este de dată mai recentă (de exemplu seruri heterologe, extracte glandulare, sînge, veninuri etc.).

Regnul mineral oferă un număr mare de substanţe, care pot fi folosite fie ca atare, fie sub formă de compuşi chimici.

Dată fiind importanţa problemelor pe care le abordează, farmacologia modernă posedă numeroase domenii, care au devenit veritabile discipline, fiecare cu importanţa ei practică şi teoretică.

În cele ce urmează, vor fi trecute în revistă aceste discipline, insistîndu-se, în mod special, asupra caracterului practic al noţiunilor care constituie obiectul lor.

1. **Farmacognozia,** ramură a farmacologiei se ocupă de originea, prepararea, proprietăţile fizice sau chimice ale produselor minerale, vegetale sau animale folosite în practica medicală.

2. **Chimia farmaceutică.** În condiţiile actuale ale industrializării, chimia farmaceutică are o importanţă cu totul deosebită. Studiază medicamentele de origine chimică (structură, proprietăţi fizico-chimice, procedee de sinteză). Este un domeniu care trebuie cunoscut de către corpul medical, cu toate că presupune şi o pregătire de specialitate (chimie, farmacie).

Astăzi, majoritatea medicamentelor sînt produse ale chimiei de sinteză. Este suficient să se exemplifice această afirmaţie prin: antihistaminicele de sinteză, hormoni, vitamine, medicamente sedative şi psihotone, unele antibiotice etc.

3. **Farmacodinamia** studiază acţiunea medicamentului asupra organismului.

4. **Farmacocinetica** studiază răspunsul organismului faţă de un medicament administrat, în funcţie de timp. Este deosebit de important pentru practica medicală să se cunoască cantitatea de medicament care ajunge la locul unde va acţiona şi timpul cît rămîne în acest loc.

Pe de altă parte, farmacocinetica studiază, în dinamica lor, procese fundamentale ca: absorbţia, distribuţia, metabolismul şi eliminarea medicamentului în organism.

5. **Farmacoterapia** se ocupă de regulile de prescriere a medicamentului şi de formele farmaceutice sub care este administrat bolnavului;

Scanned with OKEN Scanner

indică incompatibilităţile fizice sau chimice, interzicînd în atare situaţii asocierile medicamentoase.

Din punct de vedere farmacoterapic, medicamentele se împart în 2 grupe:

a) Medicamente care influenţează macroorganismul în funcţiile lui biologice importante, în sensul excitării sau deprimării acestora; medicamente care suplinesc unele deficite ale macroorganismului (de exemplu hormoni, enzime) sau pierderi brutale ale volumului circulant (de exemplu înlocuitori de plasmă); în alte situaţii clinice, se urmăresc în special acţiunile lor locale.

b) Medicamentele antiinfecţioase, antiparazitare, acţionează slab sau deloc asupra macroorganismului, efectele lor exercitîndu-se numai asupra microorganismelor sau paraziţilor.

6. Farmacografia are drept obiect modul în care se prescriu medicamentele pentru obţinerea rezultatelor terapeutice scontate; se preocupă de incompatibilităţile care, eventual, pot să apară în asocierile medicamentoase; stabileşte dozele de medicament.

7. Toxicologia studiază efectele nocive ale medicamentelor; oferă date cu privire la prevenirea şi combaterea lor, în momentul în care acestea s-au produs. Pentru personalul medical, cunoaşterea datelor fundamentale de toxicologie este obligatorie şi indispensabilă, deoarece sesizarea precoce a efectelor nocive duc implicit la instituirea tratamentelor adecvate şi de urgenţă.

În ceea ce priveşte activitatea farmacistului, aceasta este de necontestat. El asigură distribuirea medicamentului conform farmacopeei de stat; execută formulele magistrale şi apreciază eventualele incompatibilităţi medicamentoase existente în unele formulări greşite.

Activitatea farmacistului, de importanţă primordială, trebuie legată în mod obligatoriu de activitatea medicală, fapt care duce în final la administrarea corectă a medicamentului, la buna lui conservare şi eliberare, în condiţii de siguranţă absolută.

Ţinînd seama de preocupările prezentate, este posibil să se stabilească locul farmacologiei printre celelalte discipline biologice: fiziologia normală şi patologică, biochimia, microbiologia şi terapeutica. Din aceasta derivă şi necesitatea strînsei legături între clinică şi farmacologie, şi terapie clinică şi farmacologie.

ABSORBŢIA MEDICAMENTELOR

Absorbţia este fenomenul prin care substanţa medicamentoasă pătrunde în organism prin tubul digestiv sau alte căi. Cunoaşterea căilor de absorbţie este de importanţă deosebită în vederea alegerii uneia sau alteia

Scanned with OKEN Scanner

dintre căi, ceea ce permite să se realizeze scopul terapeutic scontat. Pentru înțelegerea corectă a fenomenului de absorbție, trebuie luate în considerare unele noțiuni, după cum urmează:

Absorbția medicamentelor se realizează traversînd mai multe feluri de membrane sau alte bariere: 1. membrana mucoasei digestive; 2. membrana capilară; 3. bariera placentară sau glandulară (lapte); 4. bariera hematoencefalică; 5. celula tubulară din rinichi; 6. membrana oculară.

Străbaterea medicamentului prin aceste membrane se face după mecanisme proprii fiecăreia. Este cunoscut faptul că membranele posedă pori, mai mici de 4 Ă (Ăngströmi), care în mod obișnuit sînt străbătuți ușor de către moleculele mici — fie că sînt sau nu solubile în apă — de exemplu ureea; moleculele mai mari, hidrosolubile (de exemplu acizii aminați), străbat membranele numai în baza unor procese active; substanțele solubile în grăsimi trec prin difuziune pasivă (datorită diferenței de concentrație care există de o parte și de alta a membranei). În mod firesc, trecerea se va face de la concentrația cea mai mare la cea mai mică, pînă ce ele se egalizează.

În interiorul celulei nu pătrund decît medicamentele liposolubile.

ABSORBȚIA PRIN MUCOASELE TUBULUI DIGESTIV

— Absorbția digestivă a medicamentelor depinde de relația existentă între concentrația intestinală și concentrația plasmatică; de liposolubilitatea (singura formă a medicamentului care se absoarbe în intestin) și de pH-ul mediului; difuzează numai fracțiunea liberă a medicamentului (nu cea legată de proteine).

Există numeroși factori care influențează absorbția digestivă:

1. Factori care țin de bolnav: vîrstă, sex, felul motilității digestive, orar de administrare.

2. Factori care țin de constituția chimică a medicamentului (constanta de disociere a medicamentului și solubilitatea lui în grăsimi).

3. Structura fizică: mărimea particulelor: cu cît particulele sînt mai mici (micronizarea este mai bună), cu atît absorbția este superioară; cu cît medicamentul este mai bine cristalizat, cu atît absorbția este mai bună (de exemplu sulfamide, barbiturice etc.).

4. Starea de plenitudine a tubului digestiv întîrzie absorbția unor medicamente. Sînt și excepții, care trebuie cunoscute de personalul medical și care vor fi prezentate la capitolele respective.

Un fapt important de care trebuie să se țină seama în administrarea medicamentului este așa-numitul *timp de latență*, care reprezintă intervalul dintre momentul administrării medicamentului și începutul acțiunii

Scanned with OKEN Scanner

sale. Timpul de latență este în raport direct cu viteza de absorbție și cu calea de administrare a medicamentului.

Absorbția prin mucoasa bucală. Administrarea orală reprezintă calea cea mai comodă, pentru bolnav și pentru personalul de îngrijire. Mai mult, există o seamă de avantaje farmacologice rezultate, mai ales, din resorbția totală a medicamentului grație particularităților structurale ale tubului digestiv, organ a cărui funcție principală este absorbția.

Administrarea orală este indicată obligatoriu în situația în care este necesar tratamentul local (de exemplu administrarea orală de antibiotice în infecțiile tubului digestiv sau infecții ale viscerelor greu de abordat).

Personalul medical este obligat să cunoască și contraindicațiile administrării medicamentelor pe cale orală. Astfel, această cale nu poate fi folosită la bolnavii care nu cooperează la actul terapeutic: comatoși, șocați, alienați mintal; sînt necesare și precauții deosebite cînd se administrează medicamente solide (tablete, drajeuri etc.) sugarului sau copilului foarte mic. Alteori, unele medicamente (antibiotice, sulfamide, derivați de nitrofuran etc.) produc tulburări digestive: grețuri, vărsături și intoleranță gastrică, care obligă la întreruperea tratamentului.

Nu pot fi administrate oral medicamentele care sînt inactivate sau distruse în totalitate de enzimele digestive și în special de pH-ul foarte acid al sucului gastric. Industriile de medicamente au găsit soluții tehnice pentru a împiedica degradările substanțelor active, prezentîndu-le protejate de anumite învelișuri (prin drajeificare) sau învelișuri enterosolubile (permit solubilizarea numai în intestin).

În cavitatea bucală se găsește un pH alcalin (pH=8), fapt care influențează favorabil absorbția medicamentelor cu caracter bazic și care sînt solubile în grăsimi (dar nu sînt ionizate).

Mucoasa bucală absoarbe medicamentele în cantitate redusă. Există o zonă a acestei mucoase, *regiunea sublinguală*, în care absorbția este rapidă și totală, ceea ce obligă să nu se administreze sublingual decît cantități mici de medicament. Substanțele active, resorbite de aici, trec în vena cavă superioară, în cord și apoi în marea circulație, evitînd în acest fel parenchimul hepatic, unde majoritatea medicamentelor sînt reținute un oarecare timp și metabolizate. Pe de altă parte, medicamentele absorbite sublingual scapă de efectul distructiv al acidității gastrice.

În mod obișnuit, pe această cale se administrează unii hormoni, trinitrina (comprimate sau soluții).

Absorbția prin mucoasa gastrică. În stomac, majoritatea medicamentelor sînt supuse, sub acțiunea sucului gastric, unor transformări (inactivări sau activări). În mod obișnuit, absorbția prin această mucoasă nu prezintă o importanță practică deosebită.

Scanned with OKEN Scanner

În practica curentă, interesează mai ales acțiunea locală a medicamentului asupra mucoasei gastrice și efectele favorabile sau nefavorabile ale acestuia asupra procesului de digestie gastrică.

În legătură cu absorbția gastrică a medicamentelor, se va ține seama de următoarele:

— Medicamentele care sînt condiționate pentru a rezista sucurilor gastrice și de la care se urmărește un efect rapid, se recomandă să fie ingerate înaintea meselor (de exemplu, Penicilina V).

— Medicamentele care au acțiune iritantă asupra mucoasei gastrice se vor administra, de regulă, în timpul mesei, pentru a fi amestecate cu alimentele (de exemplu unele antibiotice și chimioterapice: tetraciclinele, nitrofuranii); administrate pe cale orală și pe stomacul gol, produc grețuri, epigastralgii, vărsături, motiv datorită căruia se indică întreruperea tratamentului.

— Medicamentele corectoare al pH-ului gastric (acidul clorhidric sau pepsina) vor fi administrate cu puțin timp înaintea meselor sau la începutul lor.

— Medicamentele administrate pentru a tampona excesul de acid clorhidric din sucul gastric (de exemplu substanțele alcaline) vor fi ingerate către sfîrșitul mesei sau după masă.

Absorbția prin mucoasa intestinului subțire. Prin structura anatomică (suprafață mare, vascularizație sanguină și limfatică bine reprezentată) și prin particularitățile sale fiziologice, mucoasa intestinului subțire este locul de elecție al absorbției alimentelor și medicamentelor.

Prin mucoasa intestinului subțire absorbția se face integral pentru substanțele liposolubile și neionizate, mai ales în porțiunea superioară a segmentului. Unele medicamente se absorb numai după ce în prealabil au fost emulsionate sub influența acizilor biliari.

Resorbția intestinală se face mai repede dacă intestinul este gol și în special pentru substanțele solubilizate, izotonice și încălzite la temperatura de 37°C.

Personalul medical trebuie să rețină faptul că viteza crescută a tranzitului intestinal reduce absorbția medicamentelor.

Absorbția prin mucoasa intestinului gros. Prin mucoasa rectală se absorb medicamente administrate sub formă de clisme medicamentoase (de exemplu clisme sedative cu hidrat cloral) sau de supozitoare cu acțiune vasoconstrictoare locală (supozitoare antihemoroidale).

Medicamentele în soluție apoasă, care vor trebui administrate pe cale rectală, vor fi condiționate în mod obligatoriu în soluție izotonică. În nici un caz nu vor fi administrate pe cale rectală medicamente cu pH acid.

Scanned with OKEN Scanner

Datorită particularităţilor fiziologice, se obişnuieşte ca doza terapeutică folosită pe cale rectală să fie de aproximativ o dată şi jumătate mai mare comparativ cu doza administrată pe cale orală.

Absorbţia pe cale rectală reprezintă particularitatea că medicamentele se absorb şi prin venele hemoroidale inferioare şi de aici ajung în vena cavă inferioară evitînd în acest fel bariera hepatică. Consecinţa este efectul terapeutic mai rapid, iar prin nemetabolizarea substanţei active acţiunea este mai îndelungată.

Calea rectală mai prezintă şi alte particularităţi cu valoare deosebită pentru practica medicală şi anume:

— cînd medicamentul are miros şi gust dezagreabil;

— cînd calea orală nu este abordabilă (trismus, stricturi esofagiene, vărsături incoercibile, copii mici);

— cînd medicamentul este inactivat de sucurile digestive.

ABSORBŢIA PRIN ALTE MUCOASE

Mucoasa oculară asigură o bună absorbţie a medicamentelor. Pe această cale se administrează numai medicamente cu acţiune locală asupra conjunctivei sau a globului ocular (anestezice locale, dilatatoare ale pupilei — atropină, homatropină) sau medicamente care scad presiunea intraoculară (pilocarpină).

Soluţiile folosite pentru instilare în sacul conjunctival trebuie să aibă de obicei pH-ul alcalin (în jur de pH=8), să fie izotone cu secreţia lacrimală.

Pe aceeaşi cale s-a încercat protecţia pasivă împotriva unor infecţii cu poartă de intrare probabil conjunctivală (rujeola), instilînd în sacul conjunctival imunoglobuline hiperimune.

Mucoasa nazofaringiană asigură o absorbţie bună datorită intensei ei vascularizaţii. Pe această mucoasă sînt aplicate, mai ales, medicamentele cu acţiune locală (de exemplu topice, vasoconstrictoare) sau anestezice locale (de exemplu cocaina).

Prin mucoasa nazofaringiană se absorb şi medicamente cu acţiune generală (de exemplu pulberea de hipofiză posterioară, medicament util pentru tratamentul diabetului insipid).

Absorbţia prin epiteliul alveolar. Pe această cale se absorb substanţe volatile (eter, cloroform), uleiuri volatile, gaze şi unele substanţe solubilizate şi administrate sub formă de aerosoli.

Absorbţia medicamentelor pe cale pulmonară se produce repede datorită particularităţilor anatomice ale plămînului (suprafaţă foarte mare de absorbţie).

Scanned with OKEN Scanner

Calea respiratorie este folosită pentru narcoză şi pentru administrarea unor medicamente cu acţiune locală (bronhodilatatoare în astmul bronşic) sau enzime etc.

Mucoasa vezicii urinare, avînd un epiteliu multistratificat, împiedică în mod fiziologic absorbţia apei şi a substanţelor medicamentoase. În cazul inflamaţiei mucoasei (de exemplu în cistite), posibilităţile ei de absorbţie cresc; în atare situaţie, administrarea medicamentelor pentru tratamente locale trebuie efectuată cu prudenţă, din cauza posibilelor efecte toxice.

Mucoasa vaginală absoarbe bine medicamentele, mai ales în situaţia cînd este congestionată. Folosirea pe această cale a substanţelor antiseptice trebuie făcută cu prudenţă pentru a se evita eventualele accidente toxice.

ABSORBŢIA PRIN PIELE

Absorbţia prin piele este redusă, deoarece acest organ se comportă ca o membrană semipermeabilă. Rolul său fiziologic este:

a) de a proteja organismul faţă de factorii nocivi din mediul exterior;

b) de a excreta unele deşeuri ale metabolismului general al organismului;

c) de receptor a unor stimuli exteriori;

d) de a contribui la reglarea temperaturii corpului.

Prin piele, atunci cînd tegumentul este intact, se absorb unele substanţe gazoase (hidrogenul sulfurat) şi substanţele liposolubile.

Dacă există leziuni (soluţii de continuitate), absorbţia este mult favorizată, ceea ce face ca uneori să pătrundă în mediul intern cantităţi foarte mari din substanţa folosită, generînd accidente severe.

ABSORBŢIA PARENTERALĂ

Absorbţia parenterală se realizează prin administrarea medicamentelor prin injectarea de soluţii care conţin substanţa activă.

Cele mai folosite căi de administrare parenterală a medicamentelor sînt: subcutanată, intramusculară, intravenoasă şi, foarte rar, intraarticulară, intrarahidiană sau în cavităţile seroase.

Calea parenterală este indispensabilă în toate bolile în care tubul digestiv nu poate fi folosit sau constituie o contraindicaţie.

Scanned with OKEN Scanner

Administrarea parenterală a medicamentelor se execută după următoarele norme obligatorii:

a) medicamentele trebuie să fie lichide sau în soluţie, pentru a putea fi administrate pe oricare din căile de mai sus;

b) în cazul în care medicamentele se prezintă sub formă de suspensie, injectarea lor va fi făcută numai în masele musculare;

c) soluţiile injectabile trebuie să fie sterile şi să nu fie iritante pentru ţesuturi datorită substanţei active sau solventului (pH etc.).

Viteza de absorbţie a medicamentelor se desfăşoară mai repede după următoarea ordine: subcutanat, intramuscular, intravenos.

Calea parenterală permite controlul precis al dozelor folosite şi asigură obţinerea unor niveluri umorale mari (de exemplu antibioticele injectabile).

Administrarea medicamentelor pe această cale se va face obligatoriu ţinînd seama de o serie de factori: instrumentarul să fie perfect steril (autoclavat) şi mînuit de un personal medical cu înaltă calificare (pentru alegerea locului unde va fi introdusă soluţia); este necesară de asemenea asepsia perfectă a ţesuturilor în care se injectează şi a mîinilor celui care efectuează injectarea soluţiei medicamentoase.

Calea parenterală prezintă inconvenientul că, în general, injectarea nu este suportată cu plăcere de către bolnav, iar accidentele medicamentoase sînt mai frecvente decît după administrarea pe alte căi.

Calea **subcutanată.** Pe această cale sînt injectate, obişnuit, soluţii sterile, neutre sau izotone, în cantităţi de 1—2 ml. Absorbţia medicamentelor administrate pe această cale se face relativ lent, dar cu o viteză superioară celei din tubul digestiv. Sînt situaţii clinice în care se administrează subcutanat cantităţi mai mari de lichide (de exemplu seruri). Uneori este necesar să se asocieze un factor de difuziune — hialuronidaza — care va grăbi resorbţia soluţiei şi va reduce durerea locală.

Se pot injecta subcutanat şi substanţe greu solubile, sub formă de particule foarte fine în suspensie (de exemplu protamin-zinc-insulina). De asemenea, se pot implanta, în ţesutul lax subcutanat, unele cristale (de exemplu de hormoni sexuali), care se vor resorbi lent (în 20—30 zile).

Calea intramusculară prezintă numeroase particularităţi care trebuie să fie luate în considerare în practica clinică. În masele musculare vascularizaţia este bogată, ceea ce asigură şi o absorbţie relativ rapidă. Pe de altă parte, inervaţia senzitivă a acestor teritorii este mai redusă, ceea ce explică faptul că injectarea medicamentelor pe această cale este relativ puţin dureroasă.

Intramuscular se pot injecta şi soluţii uleioase şi suspensii apoase. De asemenea, pe această cale sînt tolerate şi substanţele uşor iritante pentru alte ţesuturi.

Scanned with OKEN Scanner

Calea intramusculară este folosită pentru administrarea medicației de „depozit" (de exemplu hormoni, benzatinpenicilina, ACTH depozit etc.). Se va urmări cu prudență deosebită ca soluțiile uleioase să nu fie injectate accidental într-un vas de sînge (pericol de embolie grăsoasă).

Calea intravenoasă asigură absorbția cea mai rapidă și totală a medicamentului, ceea ce are ca urmare apariția promptă a efectului terapeutic (perioada de latență este foarte scurtă sau practic nulă). Este calea cea mai folosită în terapia urgențelor medico-chirurgicale cu medicamente tonicardiace; perfuzii de sînge; substanțe antidot etc. Pe această cale se mai administrează și medicamentele iritante pentru celelalte țesuturi (subcutanat sau muscular). Este necesară o supraveghere deosebită, mai ales în cazul în care sînt perfuzate soluții hipertone (de exemplu soluția de glucoză 20%), pentru că perfuziile masive cu astfel de soluții produc iritații ale endovenei. Calea venoasă este folosită, în mod deosebit, în situațiile clinice grave care impun administrări mari de lichide (perfuzii). Soluțiile pentru perfuzat trebuie să fie sterile și lipsite de corpi pirogeni.

Nu se vor injecta pe cale venoasă suspensii sau emulsii, soluții hemolizante sau toxice vasculare și miocardice.

Cavitățile seroase (peritoneu, pleură, pericard) absorb repede soluțiile apoase de medicamente.

Calea peritoneală nu se recomandă a fi folosită curent pentru administrările de medicamente, datorită riscului deosebit de mare de infectare a acestei seroase.

Calea pleurală este folosită numai pentru tratamentul infecțiilor locale (prin antibiotice sau chimioterapice).

CONSIDERAȚII CU PRIVIRE LA ABSORBȚIA MEDICAMENTELOR

Absorbția medicamentului reprezintă o problemă deosebită pentru practica spitalicească, deoarece trebuie avute în vedere două elemente: pe de o parte bolnavul și maladia sa și pe de altă parte forma de prezentare a substanței active.

Din datele prezentate, se degajează cîteva norme generale de care este legată absorbția medicamentului și care contribuie la succesul tratamentului:

— Dacă bolnavul cooperează la actul terapeutic, medicamentele vor fi administrate pe cale digestivă, în funcție de acțiunea farmacoterapică a fiecărui produs. De aceea este foarte important ca orice cadru medical să studieze cu atenție prospectele însoțitoare și recomandările casei producătoare cu privire la doza și periodicitatea administrării.

Scanned with OKEN Scanner

— Să se aibă în vedere rapiditatea absorbţiei medicamentului şi să se ţină cont de timpul de latenţă al fiecărui produs.

— Medicamentul trebuie să fie administrat de personalul medical, evitîndu-se astfel accidentele care s-ar produce datorită ingerării lui nejudicioase, ca urmare a incompetenţei pacientului la discreţia căruia a fost lăsat.

— În situaţia în care bolnavul nu cooperează, personalul medical trebuie să efectueze terapia parenteral, conform tuturor normelor medicinei moderne şi legislaţiei în vigoare.

— Sterilitatea manoperelor şi a soluţiilor injectabile este indispensabilă. Se vor respecta întocmai indicaţiile din prospectele însoţitoare ale medicamentelor privitoare la solubilizarea unor produse, cît şi la calea lor de administrare.

— Se va respecta cu stricteţe doza pentru o dată şi pentru 24 de ore, pentru prevenirea accidentelor toxice.

— Personalul medical trebuie să fie avertizat asupra eventualelor fenomene adverse, să cunoască antidotul şi să întrerupă tratamentul la cel mai mic semn de intoxicaţie medicamentoasă.

DISTRIBUIREA MEDICAMENTELOR ÎN ORGANISM

De la locul de administrare, medicamentul pătrunde în sînge şi, prin intermediul acestuia, este transportat în întreg organismul. Medicamentul vehiculat în sînge va fi repartizat în toate ţesuturile după următoarele condiţii:

a) gradul de irigare sanguină al ţesuturilor; cele mai irigate sînt: viscerele, glandele endocrine; slab irigate sînt: ţesutul grăsos (adipos) şi pielea;

b) medicamentul trebuie să fie liposolubil şi neionizat;

c) medicamentul se fixează reversibil pe ţesuturi. Foarte rar această fixare este ireversibilă.

Există unele particularităţi pe care cadrul medical angajat în îngrijirea bolnavului trebuie să le cunoască:

Medicamentele pătrund în sistemul nervos central prin circulaţia capilară şi prin lichidul cefalorahidian. În consecinţă, în sistemul nervos central nu va pătrunde decît fracţiunea liberă a medicamentului şi numai fracţiunea neionizată a acestuia; medicamentele liposolubile sînt singurele care trec în sistemul nervos central.

Fracţiunea legată de albuminele plasmatice este inactivă; nu se elimină şi nu se transformă. Proteinele îndeplinesc, pentru multe medicamente, funcţia de transport şi de stocaj. Fixarea variază cu medicamentul, dar este totdeauna constantă pentru acelaşi medicament şi

Scanned with OKEN Scanner

pentru o anumită doză. Fracţiunea liberă, difuzibilă prin membrana lipidică rămîne fracţiunea activă. Pe măsura eliminării fracţiunii libere, o altă fracţiune din cea legată devine liberă şi activă farmacokinetic.

În legătură cu complexele medicament-proteină, trebuie reţinut faptul că, prin legarea foarte puternică de proteinele plasmatice, substanţele medicamentoase devin uneori alergene, ceea ce explică alergiile medicamentoase (de exemplu aminofenazona, penicilinele etc.).

Din sînge, medicamentele trec în spaţiul extravascular străbătînd peretele capilar prin mecanisme active şi în mod pasiv.

Ajunse în lichidul interstiţial, substanţele liposolubile pătrund în interiorul celulei.

Pătrunderea medicamentelor în sistemul nervos central (aşa cum s-a arătat) se face uşor pentru substanţele liposolubile (de exemplu barbiturice, narcotice). O menţiune cu totul deosebită pentru practician trebuie făcută cu privire la pătrunderea medicamentelor în sistemul nervos central în condiţiile inflamării meningelor care, devenind foarte permeabile pentru substanţele active, pot realiza concentraţii periculoase (de exemplu penicilina folosită în doze mari pentru tratamentul meningitelor cu pneumococ).

Unele medicamente (atît liposolubile, cît şi hidrosolubile) străbat placenta, fapt foarte periculos pentru dezvoltarea fătului atunci cînd medicamentele sînt teratogene (acest lucru este mai evident în perioada de organogeneză).

În concluzie, distribuirea medicamentelor în organism se face după cum urmează:

— sînt medicamente care se distribuie uniform în tot organismul (de exemplu alcoolul);

— în majoritatea cazurilor, medicamentele nu se distribuie uniform în organism, permeabilitatea celulară fiind variabilă în diferitele ţesuturi pentru o anumită substanţă (de exemplu iodul se concentrează în glanda tiroidă, narcoticele în ţesuturile bogate în grăsimi etc.);

— unele ţesuturi reţin substanţa medicamentoasă timp îndelungat, realizînd adevărate depozite (de exemplu As, Au, Pb);

— în unele cazuri patologice, medicamentele ajung la ţesuturi cu alterări importante, unde difuzează foarte greu sau deloc (de exemplu antibioticele nu pătrund în teritoriile unde nu există circulaţie).

METABOLIZAREA MEDICAMENTELOR ÎN ORGANISM

Majoritatea medicamentelor pătrunse în organism suferă transformări, cu excepţia unui număr foarte mic care se elimină ca atare (de exemplu penicilina, unele narcotice). De obicei, se elimină nemodificate

Scanned with OKEN Scanner

medicamentele solubile în apă (hidrosolubile) şi insolubile în grăsimi sau medicamentele neutre din punct de vedere chimic şi care nu pătrund în celulă. Pentru cele mai multe medicamente, modificările structurale sînt profunde, apărînd compuşi cu structură chimică mai mult sau mai puţin apropiată.

Cunoaşterea transformării medicamentelor în organism are o importanţă deosebită deoarece:

— contribuie la cunoaşterea mecanismelor de acţiune pe care sînt fundamentate indicaţiile folosirii practice;

— precizează căile optime de administrare a medicamentelor;

— permite fixarea ritmurilor de administrare a medicamentului;

— explică apariţia unor reacţii adverse, nedorite, efecte toxice, acumulări etc.

Metaboliţii unui medicament dat cîştigă, în general, următoarele proprietăţi: sînt mai uşor solubili în apă şi se fixează mult mai puţin pe proteinele serului sanguin (plasmatice); sînt mai uşor de eliminat pe cale renală sau biliară. Toxicitatea lor este mult scăzută comparativ cu medicamentul de la care provin, dar sînt mai puţin activi farmacologic.

Există şi unele excepţii: a) sînt metaboliţi care îşi păstrează activitatea produsului din care provin (de exemplu acidul acetilsalicilic se transformă în acid gentizinic; efedrina în norefedrină; diazepamul în oxazepam); b) uneori, metaboliţii sînt mai toxici decît medicamentul de la care provin (de exemplu acetilarea sulfamidelor le face să devină mai puţin solubile şi prin aceasta să crească riscul de a precipita în tubii renali).

Unele medicamente sînt transformate chiar *la locul de administrare.* Cele mai importante modificări se produc în tubul digestiv datorită enzimelor florei intestinale (esteraze). Aici transformările se fac complet, pînă la apariţia de metaboliţi inactivi (de exemplu medicamentele proteice: ACTH); alteori, urmare a transformării lor din tubul digestiv apar compuşi activi (de exemplu din oleul de ricin, prin emulsionare şi saponificare, apare acidul ricinoleic, care irită terminaţiile senzitive ale intestinului, crescînd peristaltismul acestuia şi apariţia efectului purgativ).

În sînge, majoritatea medicamentelor sînt legate de proteinele serice, legare care uneori poate fi foarte durabilă, apărînd proprietăţi antigenice.

Alteori, medicamentele sînt transformate la locul unde îşi exercită acţiunea sau unde sînt eliminate.

Un lucru este bine stabilit: medicamentele pot fi transformate în toate ţesuturile şi dintre acestea de importanţă deosebită sînt: ficatul, sîngele şi rinichiul. Din aceasta decurg consecinţe importante pentru practica terapeutică: în cazul insuficienţei hepatice şi renale metabo-

Scanned with OKEN Scanner

lismul medicamentelor este grav tulburat, generînd foarte adesea grave fenomene toxice.

De aceea, în insuficienţa hepatică şi renală, medicamentele vor fi administrate deosebit de prudent, controlîndu-se permanent terapia clinic şi prin laborator. Un exemplu demonstrativ în acest sens îl oferă administrarea nejudicioasă a unor antibiotice toxice (de exemplu streptomicina, kanamicina, gentamicina), care pot genera accidente grave, uneori ireversibile.

Există modalităţi diverse de transformări biologice ale medicamentelor, care se desfăşoară în două faze:

I. Oxidare, hidroliză şi reducere.

II. Conjugările (sulfoconjugarea, glicuronoconjugarea şi acetilarea).

I. *Oxidarea* se realizează prin fixarea de oxigen sau prin dehidrogenare. Spre pildă, alcoolul etilic este oxidat în acetaldehidă, trecînd în continuare în acid acetic.

Hidroliza constă în fixarea oxidrilului — gruparea OH — pe un ciclu aromatic sau pe un lanţ lateral. Hidroliza se efectuează pe cale enzimatică prin esteraze, în ficat şi în sînge (de exemplu acetilcolina este hidrolizată de către colinesterază în colină şi acid acetic; atropina este hidrolizată în tropină şi acid tropic etc.).

Reducerea (fixare de hidrogen sau pierdere de oxigen) este un fenomen strîns legat de oxidările din organism, ducînd la adevărate echilibre între formele oxidate şi reduse (de exemplu cloralul hidrat prin reducere dă tricloretanol).

II. *Conjugările* sînt reacţii în care substanţele medicamentoase sînt cuplate cu metaboliţi ai organismului, rezultînd compuşi cu toxicitate scăzută şi uşor de eliminat.

Sulfoconjugarea se realizează prin legarea radicalului SO_3H la diferite substanţe (mai ales fenoli şi alcooli). Reacţia se efectuează de obicei în ficat şi rinichi.

Glicuronoconjugarea constă în conjugarea compuşilor aromatici cu glicocolul, reacţie care are loc mai ales în ficat.

Acetilarea constă în fixarea radicalului acetil ($—CO—CH_3$) pe diferite molecule. Acesta este mecanismul de detoxifiere a sulfamidelor, din care rezultă compuşi acetilaţi inactivi, mai puţin solubili, dar cu eliminare renală mai lentă şi cu risc crescut de precipitare.

Consecinţele transformării metabolice a medicamentelor sînt de două feluri:

a) *favorabile:* reducerea toxicităţii produsului datorită inactivării lui; în cazul medicamentelor toxice acest metabolism este un avantaj, în timp ce pentru un medicament puţin toxic este un dezavantaj;

Scanned with OKEN Scanner

b) *nefavorabile:* scade eficacitatea unor medicamente (de exemplu antisepticele biliare sau urinare), dacă este eliminat sub formă de metaboliţi inactivi; risc foarte crescut la prematur, nou-născut, datorită unei imaturări metabolice.

ELIMINAREA MEDICAMENTELOR DIN ORGANISM

Eliminarea medicamentelor din organism are o valoare deosebită în efectuarea actului terapeutic. Pentru interpretarea corectă a eliminării medicamentelor se vor lua în considerare următoarele: căile de eliminare; formele sub care este eliminat medicamentul; ritmul de eliminare şi efectele acestuia la locul de eliminare.

Căile de eliminare sînt de obicei cele fiziologice. Prin acestea medicamentul se elimină cu molecula fie nedisociată, fie disociată ionic. În mod obişnuit, substanţele hidrosolubile se elimină prin rinichi; prin tubul digestiv se elimină medicamentele care au fost administrate oral, dar nu se resorb; substanţele gazoase sau volatile se elimină prin plămîni.

În afara acestor căi principale, medicamentele se pot elimina prin glandele sudoripare, salivare, mamare şi prin bilă.

Forma de eliminare a medicamentelor depinde de transformările pe care acestea le-au suferit în organism.

Viteza de eliminare a medicamentelor este în funcţie de: căile de administrare; de fixarea lor în ţesuturi; de transformările suferite în diferite organe şi de calea de eliminare etc.

Spre pildă, un narcotic gazos pătrunde repede în organism şi tot atît de repede este şi eliminat.

1. **Eliminarea renală** este calea principală de eliminare a medicamentelor din organism. În mod fiziologic, pe această cale se elimină substanţele hidrosolubile prin: filtrare glomerulară exclusivă (de exemplu tetraciclinele, streptomicina); prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară (de exemplu penicilinele), sau prin filtrare şi resorbţie tubulară (digitoxina). Viteza de eliminare a medicamentului depinde de: starea funcţională a rinichiului, diureză, pH urinar, asocierile medicamentoase, legarea medicamentelor de proteinele plasmatice.

Substanţele hidrosolubile administrate oral sau parenteral şi care se absorb bine îşi încep eliminarea prin rinichi după aproximativ 15 minute, atingînd maximum după o oră şi jumătate, după care ritmul începe să scadă (de exemplu aproximativ 95% din cantitatea administrată de penicilină G se elimină prin rinichi în primele 3 ore de la administrare, eliminarea făcîndu-se sub formă activă).

Cînd eliminarea renală a unui medicament se face repede, concentraţia sa sanguină va scădea la fel de repede (de exemplu antibiotice);

Scanned with OKEN Scanner

în insuficienţa renală acută, medicamentele (antibioticele), administrate chiar în doze obişnuite, realizează niveluri sanguine deosebit de mari, uneori periculoase (de exemplu streptomicina produce surditate ireversibilă prin lezarea nervului acustic).

Eliminarea renală a medicamentului poate fi influenţată în sensul accelerării (de exemplu crescînd diureza) sau diminuării (de exemplu încetinind eliminarea). Astfel, eliminarea renală a penicilinei şi a PAS poate fi întîrziată prin administrare concomitentă de Probenecid, care eliminîndu-se activ prin tubul renal proximal, împiedică — în mod competitiv — eliminarea concomitentă a penicilinei.

2. Eliminarea prin tubul digestiv. Substanţele insolubile sau greu solubile, administrate oral, se elimină obişnuit *prin fecale* (de exemplu sărurile de bismut, sulfatul de bariu, cărbunele, streptomicina, kanamicina, neomicina). Unele substanţe (de exemplu sulfatul de magneziu), deşi solubile, nu sînt resorbabile şi se elimină prin tubul digestiv.

Alteori, medicamentele ajunse în circulaţia generală se elimină prin diferite secreţii digestive:

— *prin salivă* se elimină: unele antibiotice (rifampicina, spiramicina), sărurile de Hg, Bi, alcaloizi (atropina, stricnina). Unele dintre metalele grele, eliminîndu-se pe această cale, dau naştere la sulfuri insolubile, care realizează aşa-numitul lizereu gingival — semn important de diagnostic în intoxicaţiile cronice cu aceste metale;

— *prin sucul gastric:* halogenii (brom, iod) şi alcaloizii (morfina);

— *prin bilă* se elimină unii compuşi de iod (folosiţi pentru efectuarea unor teste funcţionale hepatice), tetraciclinele, rifampicina, eritromicina etc. O parte din medicamentele eliminate prin bilă se resorb în circulaţia generală sau se elimină prin fecale.

3. Eliminarea pe cale pulmonară. Pe această cale se elimină substanţele volatile sau gazoase. Prin mucusul bronşic, se elimină în cantităţi mici iodurile şi sărurile de amoniu.

Majoritatea substanţelor eliminate pe cale pulmonară nu suferă transformări în organism.

4. Alte căi de eliminare. — **Prin piele** sînt eliminate unele medicamente, mai ales cînd rinichiul este insuficient. Pe lîngă unele produse de metabolism (uree, acid uric), se elimină ioduri, bromuri, săruri de arsen.

— **Glandele mamare** reprezintă o cale de eliminare importantă mai ales în perioada de lactaţie. Prin unele medicamente gustul şi mirosul laptelui pot fi modificate; alteori, prin aportul de medicamente active, eliminate pe această cale, pot apărea grave accidente la sugar (de exemplu după ioduri, alcool, morfină, chinină, barbiturice).

Consideraţii terapeutice. În mod obişnuit organismul consideră substanţele medicamentoase, drept corpuri străine. Pentru detoxifierea

Scanned with OKEN Scanner

acestora intervin numeroase sisteme enzimatice şi organe cu importanţă deosebită în metabolism şi în eliminare.

De integritatea funcţională şi morfologică a acestor ţesuturi depinde activitatea farmacokinetică a medicamentelor. O atenţie cu totul deosebită trebuie să se acorde insuficienţei grave hepatice şi renale, cînd metabolismele medicamentului sînt grav perturbate, concomitent cu încetinirea sau reducerea eliminărilor. În atari situaţii, se produc acumulări periculoase de substanţe active, care generează accidente uneori ireversibile (majoritatea acestor noţiuni au fost prezentate în text).

MODALITĂŢI DE ACŢIUNE A MEDICAMENTELOR

Acţiunea farmacologică a medicamentului se datorează pe de o parte structurii chimice şi pe de altă parte contactului, în concentraţie suficientă, cu elementele reactive ale organismului. Asupra multor organe medicamentul acţionează fie crescînd, fie deprimînd activitatea acestora.

Astfel, se poate obţine o stimulare, fie prin accelerarea funcţiilor unui organ, fie prin încetinirea sau abolirea funcţiilor antagoniste (de exemplu se poate obţine tahicardie prin injectare de adrenalină — substanţă simpatomimetică, sau prin atropină — substanţă parasimpatolitică — care este antagonistul fiziologic al simpaticului).

Invers, deprimarea unei funcţii organice este realizabilă administrînd substanţe al căror efect fundamental este deprimarea sau solicitarea excesivă a acestor funcţii — avînd drept rezultat epuizarea lor.

Fiecare medicament posedă o *acţiune principală*, acţiune de altfel urmărită în actul terapeutic (de exemplu acţiunea analgezică a morfinei; antispastică a atropinei). Concomitent, se pot înregistra şi *acţiuni secundare*, de intensităţi variate, unele utile, altele nedorite (de exemplu uscarea mucoaselor după administrarea de atropină).

Acţiunea unui medicament poate fi *locală* (de exemplu medicamente care nu se resorb şi sînt folosite pentru tratamentele locale — dermatologice; medicamente care acţionează numai asupra tubului digestiv etc.) şi *generală* (rezultat al absorbţiei pe căile cunoscute şi acţiunii lor în anumite teritorii).

În mod obişnuit, medicamentele folosite în doze obişnuite au acţiuni reversibile.

Din punct de vedere farmacoterapic, medicamentele se clasifică în:

— medicamente cu acţiune etiotropă (de exemplu antibioticele, unele chimioterapice, antihelminticele);

— medicamente cu acţiune patogenică, care intervin în reglarea funcţiilor care, perturbate, au cauzat boala (de exemplu digitala în tratamentul insuficienţei cardiace);

Scanned with OKEN Scanner

— medicamente simptomatice, folosite pentru combaterea unor tulburări chinuitoare pentru bolnav: durere, febră excesivă. În acest grup sînt incluse: medicamente analgetice, antitermice etc.

În practica medicală, în mod obişnuit, iar alteori obligatoriu, sînt folosite la acelaşi bolnav medicamentele etiotrope în asociere cu cele patogenice şi simptomatice.

FACTORI CARE INFLUENȚEAZĂ ACȚIUNEA MEDICAMENTULUI

Acţiunea medicamentului este dependentă de medicament şi de organism.

FACTORI CARE DEPIND DE MEDICAMENT

Un factor important legat de activitatea medicamentului este reprezentat de **structura chimică** a acestuia, de care depind în ultimă instanţă proprietăţile fizico-chimice şi activitatea lui biologică. De structura chimică depinde farmacocinetica medicamentului: absorbţia, transportul, metabolismul şi eliminarea lui din organism.

Uneori, modificări neînsemnate în structura chimică a medicamentului generează diferenţieri farmacoterapice evidente. Spre pildă, adrenalina are un anumit tip de răspuns vasomotor; noradrenalina (adrenalină cu un radical metil în minus) produce un răspuns vasomotor cu totul diferit de acela al adrenalinei.

Doza este reprezentată prin cantitatea de medicament care produce un anumit efect. În funcţie de calea de administrare, de resorbţie şi de activitatea substanţei, doza va fi exprimată prin valori diferite: grame, centigrame, miligrame.

Pentru produsele de origine biologică, dozarea se face în unităţi biologice (unitatea biologică este cantitatea dintr-o substanţă definită printr-un efect biologic obţinut la animal).

În practica medicală curentă, stabilirea dozei se face în raport de greutatea corporală; pentru substanţele deosebit de active doza va fi stabilită pe kilocorp.

Substanţele medicamentoase se clasifică în mai multe categorii: 1. *inactive* sau *ineficace;* 2. *slab active,* acelea la care efectul terapeutic scontat se produce după cantităţi variind între 0,1—0,2 g kilocorp; 3. *active,* în care dozele sînt de ordinul a 2—5 mg/kilocorp; 4. *puternic active,* acele substanţe a căror activitate farmacoterapică este obţinută cu doze sub 0,2 mg/kilocorp.

Scanned with OKEN Scanner

Modalităţile de administrare a unui medicament sînt diferite. Astfel se vorbeşte despre doză unică, doză pentru 24 de ore şi doză pentru cură de tratament.

Doză unică este cantitatea de medicament care produce efectul dorit (de exemplu purgativele sau medicamentele antihelmintice) într-o singură administrare.

Doza terapeutică se situează între *doza minimă* (doză liminară după care apare efectul scontat) şi *doza maximă*, deasupra căreia se instalează fenomene toxice.

Spaţiul dintre doza minimă şi doza maximă de medicament poartă numele de *zonă maniabilă*, de care depind în bună parte efectele terapeutice. Doza maximă a unui medicament este reglementată prin Farmacopeea de stat, aceasta neputînd fi depăşită decît în condiţii cu totul speciale.

Doza zilnică maximă (pentru 24 de ore), de asemenea indicată de Farmacopee, este administrată fracţionat, la anumite intervale de timp. Fracţiunile de doză zilnică poartă denumirea de prize (de exemplu antibioticele, antispasticele, antalgicele etc.).

Sînt situaţii clinice în care se urmăreşte obţinerea de niveluri sanguine înalte, ceea ce necesită administrarea unei cantităţi mari de medicament de la început (de exemplu sulfamide, antibiotice); tratamentul va fi continuat apoi cu doze mai reduse, denumite doze de întreţinere, dictate de transformarea şi eliminarea din organism a medicamentului (de exemplu digitalicele, sulfamidele).

Din punct de vedere al *intensităţii acţiunii medicamentului* se poate vorbi de:

— *doză efectivă*, reprezentată de cantitatea de medicament care produce efectul farmacologic;

— *doză toxică:* cantitatea de medicament care determină efecte toxice;

— *doză letală:* cantitatea de medicament care produce moartea. Stabilirea ultimelor două tipuri de doză (toxică şi letală) se efectuează pe animalul de experienţă, fiind absolut interzisă folosirea lor în practica spitalicească.

Acţiunea medicamentelor, privită din punct de vedere calitativ şi cantitativ, este influenţată în mod sigur de calea de administrare. Spre pildă, sulfatul de magneziu (prin ionul de magneziu) este purgativ dacă este administrat peroral şi deprimant al sistemului nervos dacă este injectat lent pe cale venoasă.

Intensitatea acţiunii medicamentului şi rapiditatea acţiunii lui cresc în raport de calea de administrare, în ordinea următoare: peroral — subcutanat — intramuscular — intravenos.

Scanned with OKEN Scanner

Activitatea medicamentului depinde şi de *timpul* cînd este administrat (de exemplu penicilina V va fi administrată numai pe nemîncate; hipnoticele vor fi administrate seara înainte de culcare etc.).

FACTORI CARE DEPIND DE ORGANISM

Există răspunsuri diferite ale medicamentelor în raport cu anumite particularităţi şi susceptibilităţi individuale faţă de medicamentul dat: tipul de sistem nervos, de metabolism, de vîrstă etc.

În privinţa vîrstei, există factori individuali care influenţează acţiunea medicamentului. Copiii sînt mai sensibili la acţiunea deprimantelor sistemului nervos central; pe de altă parte, cloramfenicolul este un veritabil toxic pentru măduva hematoformatoare şi sistemul nervos central ale copiilor datorită incompletei dezvoltări a sistemelor lor enzimatice cu rol metabolic.

Dozele pentru copil vor fi exprimate obişnuit pe kilocorp/zi.

Omul vîrstnic prezintă şi el unele particularităţi în ceea ce priveşte acţiunea substanţelor active, datorită scăderii reactivităţii generale a organismului. În mod obişnuit, doza utilă pentru omul vîrstnic este reprezentată prin $^1/_2$—$^3/_4$ din doza adultului tînăr.

Sexul influenţează acţiunea unor medicamente. S-a constatat că femeile răspund mai energic la acţiunea substanţelor deprimante ale sistemului nervos central, sau la excitantele aceluiaşi sistem (de exemplu după administrarea de efedrină, fenomenele de excitaţie nervoasă sînt mai intense la femeie decît la bărbat).

În stări patologice răspunsul organismului uman poate fi prompt, concomitent cu apariţia şi a unor fenomene toxice datorită perturbării sistemelor enzimatice cu rol în metabolismul medicamentelor. În mod obişnuit, în bolile în care este afectat ficatul, transformările medicamentelor se fac mai greu (de exemplu hormonii glucocorticoizi sînt slab metabolizaţi); în bolile renale, eliminarea medicamentelor se face mai greu. Aceste situaţii, pe deplin elucidate, cer o atenţie deosebită cînd se stabileşte doza zilnică de medicament bolnavilor cu insuficienţă hepatică sau renală.

Nu trebuie subestimat nici tranzitul intestinal accelerat, deoarece în atare situaţii absorbţia digestivă a medicamentului este mult redusă.

TOLERANŢA ŞI INTOLERANŢA FAŢĂ DE MEDICAMENTE CUMULAREA

Prin **toleranţă** faţă de medicament se înţelege răspunsul scăzut sau chiar absent la acţiunea medicamentului dat. Există o *toleranţă înnăs-*

Scanned with OKEN Scanner

cută, cercetată mai amănunțit pe animal (de exemplu iepurele este rezistent la atropină deoarece posedă unele enzime care hidrolizează alcaloidul).

Toleranța cîștigată constă în scăderea efectului medicamentului ca urmare a administrărilor repetate. Fenomenul este reversibil, el dispărînd în momentul în care s-a întrerupt administrarea medicamentului. Toleranța cîștigată are o importanță deosebită din punct de vedere practic, pentru că necesită doze progresiv crescînde, implicînd și unele efecte toxice.

Factorii care contribuie la creșterea toleranței față de medicament sînt multipli. Absorbția acestuia se face mai slab; metabolizarea este mai accelerată, iar eliminarea este intensă.

În relațiile dintre organism și medicament se poate instala fenomenul de dependență, fie de ordin psihic (bolnavul caută medicamentul prin orice mijloace), fie fizic (medicamentul devine indispensabil, suprimarea lui bruscă ducînd la tulburări grave).

Intoleranța față de medicamente constă în răspunsuri anormale față de un anumit medicament. Există o intoleranță congenitală, denumită idiosincrazie, care constă în răspunsuri diferite calitativ la medicament, cît și intoleranță cîștigată (sensibilizare) tradusă prin răspunsuri puternice la doze foarte mici de substanță activă. Clinic, sensibilizările la medicamente îmbracă aspecte variate: de la diferite erupții tegumentare pînă la șocul anafilactic, grav și deseori fatal.

Cumularea medicamentelor. Constituie un alt element de care trebuie să se țină seamă în practica terapeutică curentă.

În mod obișnuit, cumularea se obține cînd prizele de medicament sînt administrate la intervale prea scurte, fără să se țină seamă de metabolizarea și eliminarea substanței respective (de exemplu administrările mari de bromuri, ioduri etc.).

Asocierile medicamentoase. În practica terapeutică actuală, în mod constant sînt administrate două sau mai multe medicamente. În unele asocieri, crește efectul, scăzînd, în același timp, incidentele care ar putea să survină în situația administrărilor singulare.

În mod obișnuit există următoarele posibilități:

1. *Sinergismul* este reprezentat de faptul că medicamentele asociate acționează în același sens.

2. *Antagonismul* este situația în care medicamentele asociate acționează în sens opus, ducînd la scăderea, anularea sau inversarea efectului medicamentului. Mecanismul acestui fenomen este foarte variat: fie că apar reacții chimice care duc la antagonizarea agonistului, fie că medicamentele produc efecte contrarii care se antagonizează. Cînd substanțele acționează pe același substrat, se vorbește de un antagonism competitiv (de exemplu sulfamidele și acidul paraaminobenzoic).

Scanned with OKEN Scanner

REACȚIILE ADVERSE ALE MEDICAMENTELOR

În mod teoretic, orice medicament poate fi răspunzător de efecte nedorite, care sînt denumite reacții adverse. Pentru bolnavi, acestea pot reprezenta uneori un real pericol, cu atît mai mult cu cît astăzi sînt folosite, pe scară largă, medicamente nou sintetizate, care nu au trecut încă proba experienței clinice și a timpului. În ultimii ani, aceste tulburări secundare sînt din ce în ce mai frecvente, vorbindu-se astăzi de o patologie nouă, aceea a medicamentelor.

Majoritatea reacțiilor adverse sînt alergice, uneori îmbrăcînd o alură dramatică. Este cunoscut șocul anafilactic după penicilină, caracterizat printr-o brutalitate extremă, urmat deseori de moarte. Cele mai frecvente reacții alergice se produc după administrările medicamentelor pe tegumente (de exemplu antibiotice, sulfamide etc.). Nu lipsite de gravitate sînt accidentele alergice cu răsunet pe măduva hematoformatoare, ducînd la granulopenie și agranulocitoză (de exemplu aminofenazona).

Față de aceste grave reacții adverse, profilaxia lor este hotărîtoare. Este bine să se evite automedicația, în majoritatea absolută a cazurilor fiind neștiințifică. Pe de altă parte, înainte de a institui un tratament, în orice instituție spitalicească trebuie să se facă obligatoriu o anamneză corectă și amănunțită asupra medicației suportate anterior de către bolnav și să se depisteze eventualele reacții adverse. La cel mai mic indiciu că bolnavul ar prezenta o cît de redusă sensibilizare, se recomandă sistarea oricărui tratament potențial sensibilizant.

Întreg personalul de îngrijire a bolnavului este dator să cunoască accidentele toxice sau alergice și să fie în măsură să intervină prompt și eficient cu medicamentele antidot.

*
* *

Din datele prezentate în prima parte a prezentului manual, se degajează o seamă de reguli, obligatoriu a fi luate în considerare la instituirea și efectuarea oricărui tratament.

1. Instituirea tratamentului medicamentos să se facă după examinarea atentă a bolnavului — clinic și prin laborator — stabilindu-se diagnosticul de boală. Este de dorit ca terapia stabilită să fie cauzală, urmărind vindecarea bolii. De asemenea, în raport de diagnostic se poate institui o terapie patogenică și numai în cazuri deosebite o terapie simptomatică. În practica curentă, este îndreptățită folosirea tuturor tipurilor de terapie, respectînd contraindicațiile sau antagonismele dintre medicamente.

2. Posologia trebuie să țină seamă de: vîrsta, sexul și reactivitatea bolnavului. Insistăm asupra unei anamneze amănunțite și corecte asupra

Scanned with OKEN Scanner

terapiilor efectuate anterior, urmărind în special medicamentele sensibilizante, care prin necunoaştere expun bolnavul la grave accidente anafilactice (de exemplu penicilinele, antalgicele etc.).

3. Se va interpreta corect starea clinică a bolnavului şi în mod deosebit a celui cu grave suferinţe hepatice şi renale (în special insuficienţa hepatică şi renală), pentru că o medicaţie prost aleasă sau administrată incorect produce accidente grave, uneori ireversibile. Este necesar să se interpreteze exact eficacitatea tratamentelor la bolnavii cu tranzit intestinal accelerat sau cu alte iritaţii ale tubului digestiv superior. În asemenea situaţii, se întrerupe tratamentul peroral, pentru că absorbţia intestinală este deficitară, fapt important mai ales pentru terapia cu antibiotice în care, ca urmare, nu se pot obţine niveluri sanguine eficace.

4. Se impune prudenţă la administrarea noilor medicamente, care nu au trecut suficient prin experienţa clinică şi proba timpului.

5. O atenţie deosebită va fi acordată tratamentului gravidelor, mai ales în primul trimestru de sarcină, întrucît sînt cunoscute efectele teratogene ale unor medicamente (de exemplu talidomida, unele antibiotice etc.).

6. Medicaţia este o parte bine definită a actului medical. În consecinţă, medicamentele nu trebuie lăsate la îndemîna marelui public care le-ar putea folosi la tratamente incorecte, cauzatoare de accidente, uneori deosebit de severe, chiar mortale.

7. Este necesară educaţia sanitară susţinută şi raţională a întregii populaţii în privinţa medicamentului, pentru a preveni alergizările, rezistenţa microbiană faţă de antibioticele uzuale sau accidente severe prin supradozare.

FORME MEDICAMENTOASE

Cunoaşterea formelor medicamentoase este o obligaţie a personalului de îngrijire a bolnavului. Este necesar să se cunoască pentru fiecare unitate farmaceutică, cantitatea de substanţă activă pe care o conţine (de exemplu vitamina B_1 fiolă a 100 mg şi nu „una fiolă de vitamina B_1“ etc.).

PULBERILE

Pulberile sînt preparate farmaceutice de consistenţă solidă, cu un grad de diviziune determinat şi un aspect omogen.

Din punct de vedere fizic, pulberile sînt dispersii de solid în solid. Substanţele aduse sub formă de pulberi permit să se obţină un amestec intim şi omogen a două sau mai multe componente, o solubilizare mai rapidă, o extracţie mai bună a principiilor active, vegetale sau animale.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţele pulverizate se absorb repede din tubul digestiv, datorită suprafeţei mari de contact. Pulberile reprezintă o formă de administrare comodă pentru bolnavi, putînd fi uşor manevrate comparativ cu medicamentele lichide. Principiile active din drog sînt uşor şi repede absorbite odată ce au ajuns în contact cu mucoasa digestivă.

Administrînd pulberi vegetale, există siguranţa că s-au administrat bolnavului toţi factorii activi conţinuţi în plantă, cu condiţia ca aceasta să fi fost bine conservată. Se pot descrie şi administra sub formă de pulberi toate medicamentele care nu se descompun, nu reacţionează între ele şi se conservă bine în timp. Pulberile prezintă însă dezavantajul unei conservări mai grele, datorită descompunerii unor substanţe din compoziţia lor în contact cu aerul şi umiditatea. Aceste reacţii pot surveni în amestecul de pulberi şi duc la lichefierea şi descompunerea lui.

Pulberile se folosesc în practica farmaceutică fie eliberate ca atare în: prafuri, capsule, caşete, fie pentru prepararea altor forme farmaceutice, ca: pilule, comprimate, unguente.

În funcţie de calea de administrare, pulberile se împart: pentru uz extern sau intern, după cum sînt destinate aplicării pe piele şi mucoase sau administrării pe cale bucală.

Pulberile sînt simple şi compuse; de origine vegetală, minerală sau animală.

Pulberile se conservă asemănător cu substanţele de la care provin. Gradul mare de pulverizare creează o suprafaţă mult sporită, care este mai expusă la acţiunea aerului, luminii şi umidităţii. Sînt unele substanţe, ca: bromura de amoniu, clorura de amoniu, bromura de calciu, pepsina, acetatul de potasiu, piperazina, care absorb cu uşurinţă vaporii de apă din aer, se umezesc şi se înmoaie (substanţe higroscopice). În cazul substanţelor care conţin apă de cristalizare (cînd tensiunea de vapori din atmosferă este mai mare decît tensiunea de vapori a cristalelor), acestea vor absorbi apă din aer pînă la egalarea valorii celor două tensiuni, ele fiind delicvescente. Cînd fenomenul se petrece invers, substanţa este eflorescentă şi va avea tendinţa de a ceda apa de cristalizare (sulfatul de sodiu, sulfatul de magneziu, fosfatul de sodiu).

Un exemplu de pulbere compusă (conţine un amestec de săruri care au apă de cristalizare) este pulberea alcalină oficinală (Bourget). Sînt şi amestecuri de substanţe organice care se lichefiază sau se transformă într-o masă păstoasă după triturarea lor împreună. Acest fapt se datorează formării unui amestec eutectic, cu punct de topire scăzut, uneori sub temperatura camerei.

Printre substanţele care acţionează în acest fel atunci cînd sînt asociate cîte două sau mai multe şi care se folosesc mai des în arsenalul terapeutic sînt: cloralul hidrat, aminofenazona etc. Aceste dificultăţi se înlătură adăugînd pulberi inerte ca: oxid de magneziu, amidon, lactoză.

Scanned with OKEN Scanner

Substanţele toxice sau puternic active se prescriu în pulberi compuse, în doze foarte mici, de ordinul miligramelor sau centigramelor. Pentru a se asigura o cîntărire precisă a acestora, se recurge la diluarea lor cu pulberi inerte în proporţii stabilite, ajungîndu-se la aşa-numitele pulberi titrate în concentraţii de 1/100 şi mai rar de 1/10. Diluarea se face cu lactoză şi se colorează pentru omogenitate cu carmin.

Pulberile vegetale sînt de culoare verde sau brună, după cum provin din frunze sau din scoarţă. Pulberile vegetale sînt insolubile în apă, însă cele mai multe dintre ele pun în libertate în mediul apos majoritatea principiilor active, care sînt hidrosolubile.

Pulberile animale sînt constituite mai ales din organe, realizînd medicamente opoterapice (pulberi opoterapice), ca de pildă: pulberea de hipofiză, ovar, pancreas, suprarenală, tiroidă. Ele pot fi folosite fie ca atare, fie pentru prepararea produselor injectabile. Ca şi celelalte pulberi şi ele sînt insolubile în apă, însă la un anumit punct trec apei cea mai mare parte a principiilor active.

Forme farmaceutice pentru administrarea pulberilor. Capsulele sînt învelişuri destinate să acopere medicamentele solide, moi sau lichide, cu scopul de a le masca gustul sau mirosul neplăcut. În alte cazuri, se urmăreşte o acţiune dirijată a substanţelor active, mai ales cînd învelişul respectiv nu se desface în stomac, ci în intestin.

Capsulele medicinale sînt de două feluri: amilacee şi gelatinoase.

Capsulele amilacee (caşetele sau bulinele) sînt învelişuri destinate acoperirii medicamentelor solide folosite pentru uzul intern. Se prepară din amidon de grîu, la care se adaugă amidon de porumb şi făină de grîu. Caşetele cuprind 0,25—1 g şi se păstrează la loc ferit de umiditate; se evită şi uscarea lor exagerată. Prin umezire, capsulele se deformează.

Capsulele gelatinoase sînt învelişuri constituite dintr-o peliculă de gelatină glicerinată sau din produşi sintetici capabili să dea pelicule (metilceluloza, alginatul de sodiu, alcoolul polivinilic).

Capsulele gelatinoase prezintă avantajul că pot cuprinde o doză exactă de medicament — solid, lichid sau substanţe volatile — cu miros sau gust neplăcut, substanţe care nu sînt toxice sau nu au acţiune iritantă locală. Capsulele se desfac şi se dizolvă repede în tubul digestiv, iar medicamentul se absoarbe repede. Pentru dezagregarea mai rapidă, capsulele pot fi perforate în momentul întrebuinţării şi înghiţite cu apă caldă.

Unele capsule permit să se dirijeze absorbţia medicamentelor în intestin, datorită faptului că nu se dizolvă în stomac.

Capsulele cu acţiune în intestin se prepară cu o masă de keratină, colofoniu, gluten, gelatină formolizată.

Scanned with OKEN Scanner

Capsulele gelatinoase se păstrează în vase astupate și la loc uscat, spre a se evita umiditatea și căldura.

Pilulele sînt preparate farmaceutice solide, de formă sferică, cu o greutate care variază între 0,10 și 0,50 g, obținute din amestecul uneia sau mai multor substanțe active cu diferiți excipienți. Sînt destinate administrării prin înghițire (fără a fi mestecate). Această formă farmaceutică prezintă o serie de avantaje: de a se administra doze unitare de medicament într-o formă concentrată: gustul și mirosul neplăcut al unor medicamente sînt mascate; se asigură o conservare satisfăcătoare a componentelor reunite într-o masă compactă, cu o suprafață minimă expusă la acțiunea aerului și a umidității. Și pilulele pot fi dirijate pentru a acționa în intestin, dacă sînt acoperite cu un înveliș corespunzător. Sub formă de pilule se prescriu medicamente active (lichide, moi sau solide), a căror doză unitară este mică (de ordinul centigramelor) și care pot fi prelucrate într-un amestec potrivit.

Substanțele active prescrise spre a fi prelucrate sub formă de pilule sînt numeroase și foarte variate: substanțe chimice (anorganice sau organice), pulberi și extracte de natură vegetală (uleiuri, rezine, gume).

În mod obișnuit, componentele active prescrise nu dau singure un medicament care să aibă caracteristicile dorite. Pentru aceasta se folosesc substanțe numite excipienți pilulari.

Excipienții pilulari au de obicei caracter coloidal și conferă masei caracterele coloidale. Ei pot fi: aglutinanți, dezagreganți, de consistență, diluanți și sînt reprezentați de diferite substanțe: glucoză, sirop, miere, tragacantă, gumă arabică, amidon, caolin, alcool, extracte.

Pilulele se acoperă cu un strat protector, fin și uniform de licopodiu sau licviriție. Sînd ușor conservabile dacă între componente nu se produc reacții care să ducă la descompunere.

Granulele sînt preparate farmaceutice de formă sferică cîntărind aproximativ 0,05 g. Conțin substanțe puternic active și toxice după doze mari, la prepararea lor folosindu-se un excipient compus din amidon și gumă arabică. Cantitățile mici de substanță activă se încorporează sub formă de pulbere titrată. Se prevede adăugarea unui colorant în funcție de cantitatea de principii active conținute (granulele care conțin o zecime de miligram de substanță activă se colorează în roșu, un sfert de miligram în verde, o jumătate de miligram în galben).

Comprimatele sînt forme medicamentoase de consistență solidă care au formă de cilindru plat sau disc, obținută prin comprimarea substanțelor active, singure sau cu excipienți, și destinate administrării interne, în special administrării orale, cînd sînt înghițite ca și pilulele, sau după

Scanned with OKEN Scanner

ce au fost în prealabil dizolvate într-o cantitate anumită de apă. Unele comprimate sînt lăsate să se topească încet în gură.

În general, literatura de specialitate nu face deosebiri de nomenclatură între comprimate şi unele forme farmaceutice asemănătoare, cum ar fi tabletele şi pastilele. Această suprapunere de nume provine din faptul că se ţine seama numai de forma exterioară a preparatelor. Ele diferă însă prin modul de preparare şi prin excipienţii care au servit la prepararea lor. În general, comprimatele conţin peste 80% din greutatea lor substanţe active. Tabletele conţin cantităţi mici de substanţă activă, iar pastilele (bomboane medicinale) conţin obişnuit zahăr, apă şi esenţe şi foarte rar cuprind şi substanţe active.

Ca formă farmaceutică, comprimatele prezintă o serie de avantaje: posibilitatea dozării uniforme a substanţei, realizarea medicamentului într-un volum mic, stabilitate şi conservare bună, uşurinţă de administrare chiar a substanţelor care ar avea gust sau miros neplăcut.

Prepararea comprimatelor se desfăşoară în cea mai mare parte în industrie. Substanţele active încorporate în comprimate, tablete şi pastile sînt luate în lucru sub formă de pulberi ca atare (care pot fi comprimate direct după o uşoară uscare ca: antipirina, lactatul de calciu, diuretina) sau după adăugarea a diferite substanţe ajutătoare numite excipienţi. Aceştia, după rolul lor, pot fi: diluanţi, absorbanţi, aglutinanţi, umectanţi, dezagreganţi, lubrifianţi. Cei mai folosiţi sînt: lactoza, dextroza, amidonul, pulberile vegetale ca licviriţia şi altea, diferite mucilagii şi siropuri.

Comprimatele trebuie să îndeplinească o serie de condiţii: să fie dozate exact, cu o toleranţă de $\pm 6\%$ în greutate; să aibă forma regulată cu margini întregi; să aibă o anumită rezistenţă mecanică.

Drajeurile sînt forme farmaceutice solide, acoperite cu un strat protector care are ca scop de a masca gustul sau mirosul preparatului, de a-l face mai puţin sensibil la acţiunea agenţiilor atmosferici şi de a-l face să acţioneze în intestin.

Industria prelucrează aproape toate substanţele care se pot administra ca pulberi sub formă de comprimate sau drajeuri, acestea fiind astăzi formele farmaceutice cele mai răspîndite.

În condiţii bune de păstrare atît comprimatele, cît şi drajeurile au o conservare îndelungată.

Granulatele sînt forme farmaceutice solubile, de aspect vermicular, neregulat, alungite, constituite în cea mai mare proporţie din zahăr, la care se adaugă substanţele active (slab active). Ele sînt mestecate sau dizolvate în apă, ingerîndu-se soluţia apoasă.

Scanned with OKEN Scanner

SOLUȚIILE MEDICAMENTOASE

Soluțiile sînt forme farmaceutice în care substanțele active sînt uniform repartizate într-un lichid. Medicamentele lichide sînt constituite dintr-un mediu de dispersie sau vehicul în care se găsesc dispersate, în mod uniform, substanțele active care pot fi: gazoase, lichide sau solide.

I. În funcție de mărimea particulelor dispersate, se deosebesc trei grupe și anume:

1. *Dispersiile mecanice*, cu particule mai mari de 100 milimicroni (mμ), din care fac parte emulsiile. Acestea sînt dispersii de lichide în alte lichide, care nu se amestecă.

2. *Dispersiile coloidale* sînt constituite din particule formate din molecule cu greutate moleculară mai mare sau conglomerate de molecule numite micelii, care au mărimea de 1—100 mμ. Dispersiile coloidale (soluțiile coloidale sau pseudosoluțiile) sînt apropiate de soluțiile adevărate, dar se deosebesc de acestea, mai ales în ceea ce privește stabilitatea lor, fenomenele fizice și chimice care pot interveni, coagula și precipita faza dispersată.

3. *Dispersiile moleculare* sau soluțiile moleculare sau adevărate sînt acelea în care particulele se dispersează formînd un sistem omogen. Moleculele cvasidispersate sînt răspîndite uniform printre moleculele solventului. Mărimea particulei substanței dispersate este mai mică de 1 mμ.

II. După dizolvantul folosit la preparare, ele pot fi: *apoase, alcoolice, uleioase.*

III. După modul de preparare, pot fi obținute *prin dizolvare, prin distilare, prin antrenare cu vapori, prin extracție.*

IV. După calea de administrare și organul asupra căruia acționează, soluțiile pot fi: *colire, gargarisme, inhalații, clisme.*

Soluțiile trebuie să îndeplinească, în ce privește puritatea și gradul de solubilitate, condițiile cerute de Farmacopee.

Dizolvanții (solvenții sau vehiculele) trebuie să îndeplinească o serie de condiții și calități. Ei trebuie să fie: incolori, neutri, să fie stabili, să nu reacționeze cu substanțele dizolvate, să permită o bună conservare a soluției obținute, să fie inerți din punct de vedere farmacodinamic, să fie economici.

Apa este dizolvantul cel mai folosit, pentru că are o capacitate mare de dizolvare, în special față de substanțele anorganice. De asemenea, dizolvă destul de ușor un număr mare de substanțe de natură organică, fiind întrecută din acest punct de vedere numai de alcool.

Scanned with OKEN Scanner

Apa potabilă sau apa comună este limpede, incoloră, fără miros, are un conţinut mic în săruri. Farmacopeea prevede aproape exclusiv folosirea apei distilate.

Soluţiile obţinute pot fi *simple*, cînd rezultă din dizolvarea unei singure substanţe într-un solvent. Ele se folosesc ca atare sau pentru prepararea medicamentelor compuse. Exemple de soluţii simple oficinale: soluţia de hidroxid de calciu, de clorură ferică, de fenol.

Soluţiile compuse sînt constituite din două sau mai multe substanţe dizolvate într-un vehicul simplu sau formate din amestecuri din mai multe lichide.

SOLUŢII PENTRU UZ INTERN

Poţiunile sînt forme medicamentoase lichide, complexe, care conţin apă, sirop şi substanţe active.

Picăturile (guttae) sînt soluţii care conţin substanţe puternic active dizolvate într-o cantitate mică de solvent. Se administrează cu picătura.

Soluţiile medicamentoase sînt des folosite, pentru că prezintă avantaje importante:

— repartiţie uniformă a medicamentului în vehicul, care permite o administrare cu măsurile obişnuite folosite de bolnav (lingură, linguriţă). Acţiunea lor în organism este promptă.

Soluţiile medicamentoase prezintă şi dezavantaje: gust mai accentuat, posibilităţii de reacţii între componente şi volum mare.

Soluţiile extractive apoase sînt acele soluţii care conţin anumite proporţii de substanţe active, alături de substanţe mai puţin active sau inerte, extrase din droguri vegetale cu ajutorul apei. Din această categorie fac parte: **maceratele, infuziile, decocturile.**

Soluţiile extractive alcoolice (tincturile) sînt soluţii extractive alcoolice obţinute prin extracţie din produse vegetale sau animale. Farmacopeea prevede un număr mare de tincturi: tinctura de anticolerină, tinctura de beladonă, tinctura de benzoe, tinctura de Ipeca, tinctura de valeriană.

Siropurile sînt lichide dense care conţin zahăr aproape 2/3 din greutatea lor şi sînt destinate întrebuinţării interne.

Siropurile se pot clasifica în:

1. Aromatizante, pentru corectarea gustului şi a mirosului.
2. Medicamentoase, cu acţiune terapeutică bine definită:

a) expectorante (siropul de tolu, tiocol);
b) diuretice;
c) purgative;
d) antidiareice.

Scanned with OKEN Scanner

Siropurile sînt forme farmaceutice din cele mai răspîndite, datorită avantajelor pe care le oferă. Corectează gustul unor medicamente, astfel: siropurile de cireşe amare (maschează gustul neplăcut al sărurilor de fier), siropul de zmeură (corectează gustul medicamentelor saline — salicilat de sodiu şi sulfat de sodiu), siropul de portocale (soluţia cu clorură de calciu, cu sulfamide) şi cel de lămîie (iodura de potasiu).

Siropurile cu substanţe active se folosesc în special în medicaţia infantilă.

Siropurile au, în general, o conservare bună, datorită conţinutului ridicat în zahăr.

Limonadele sînt soluţii apoase, care se obţin prin dizolvarea anumitor proporţii de acizi organici sau anorganici sau de săruri în apă îndulcită sau aromatizată. Ele sînt destinate administrării interne (laxative şi băuturi răcoritoare).

Acizii minerali folosiţi sînt acizii fosforic, clorhidric, sulfuric. Acizii organici folosiţi sînt acizii lactic, citric, tartric. Proporţia acestora este de 2—10 g la 1 000 ml soluţie.

Dintre săruri se folosesc citratul de magneziu, citratul de sodiu. Deseori, limonadele sînt gazoase, cu proporţii mai mici sau mai mari de bioxid de carbon.

Limonadele sînt soluţii limpezi, cu gust dulce-acrişor, înţepător. Exemple de limonadă: soluţia de citrat de magneziu (limonada Rogé), soluţia efervescentă (Rivieri).

SOLUŢII PENTRU UZ EXTERN

Soluţiile pentru uz extern au o compoziţie complexă, conţinînd o gamă variată de medicamente dizolvate în apă, amestecuri hidroalcoolice, uleiuri.

Soluţiile pentru spălături şi comprese sînt folosite pentru a spăla şi umecta părţi ale corpului. Soluţiile pentru comprese şi spălături pot fi reci, calde sau fierbinţi.

Soluţiile pentru gargară sînt medicamente destinate spălării cavităţii bucale şi a gîtului. Conţin diferite substanţe ca: anestezice locale, compuşi care pun în libertate oxigen (folosiţi ca dezodorizanţi sau bactericizi): permanganat de potasiu, peroxizi, perboraţi şi soluţii care conţin hipoclorit de sodiu, cloramină, care pun în libertate clor.

Colutoriile sînt medicamente de consistenţă siropoasă destinate badijonării gingiilor şi a cavităţii bucale şi faringelui. Se folosesc substanţe active: anestezice locale, mentol, azotat de argint, tinctură de iod, glicerină boraxată 4%, albastru de metilen 1—2%.

Scanned with OKEN Scanner

Soluţiile pentru nas sînt apoase sau uleioase; se aplică prin instilare în fiecare nară. Se folosesc: substanţe vasoconstrictoare, antiseptice şi anestezice locale. Soluţiiile apoase conţin: apă oxigenată, protargol 1 sau 2%, clorhidrat de cocaină 1—2%, adrenalină 1/10 000.

Soluţiile pentru clisme sînt medicamente lichide ce se introduc în ampula rectală. Se folosesc soluţii de glicerină, infuzii de droguri vegetale, soluţii de sulfat de sodiu.

Soluţiile pentru spălături vaginale sînt lichide cu acţiune antiseptică, vermicidă, astringentă, de curăţire. Conţin azotat de argint 1/10 000, permanganat de K 1/4 000.

Soluţiile pentru inhalaţii sînt dispersii fine: acţionează sub formă de picături fine, gaze sau vapori.

Colirele sînt medicamente lichide folosite în tratamentul afecţiunilor oculare şi conţinînd substanţe active în ulei sau apă.

Exemple de colire: colirul cu azotat de argint, colirul cu protargol, colirul cu atropină, colirul cu sulfacetamidă.

ALTE FORME MEDICAMENTOASE

Suspensiile sînt dispersii de substanţe insolubile într-un mediu lichid. Se folosesc pentru uz intern (mixturi) şi pentru uz extern (loţiuni). În practică, se folosesc mucilagiile. Ele sînt preparate farmaceutice de consistenţă lichidă rezultată din acţiunea apei asupra gumelor, a substanţelor mucilaginoase din drogurile vegetale sau a unor produse sintetice. Au o vîscozitate mare.

Se folosesc: mucilagiul de gumă arabică, mucilagiul de tragacantă, mucilagiul de pectină, mucilagiul de amidon, mucilagiul de alginat de sodiu. Ele servesc drept coloizi de protecţie pentru alte substanţe dizolvate în apă.

Emulsiile sînt preparate care dau posibilitatea administrării unor substanţe medicamentoase într-o formă accesibilă pentru bolnav.

Emulsiile sînt preparate lichide, moi sau solide, eterogene, constituite din două faze nemiscibile, dintre care una este dispersată în cealaltă. În funcţie de repartizarea celor două faze, emulsiile sînt:

1. Ulei în apă, folosite pentru uz intern. Maschează gustul dezagreabil al medicamentelor uleioase şi sînt avantajoase, deoarece contribuie la absorbţia grăsimilor prin pereţii intestinului.
2. Apă în ulei.

Uleiurile emulsionate sînt folosite şi sub formă de soluţii injectabile sau ca produse de contrast în diagnosticul radiologic al funcţiilor unor organe ca: plămîn, căi biliare şi rinichi.

Scanned with OKEN Scanner

Emulsiile apă în ulei sînt folosite mai ales pentru uzul extern. Majoritatea emulsiilor conţin pe lîngă cele două faze şi emulgatori care contribuie la stabilizarea emulsiilor, prin reducerea tensiunii superficiale şi prin formarea unor pelicule în jurul globulelor dispersate.

Emulgatorii sînt sintetici (săpunuri alcaline), naturali, de origine vegetală sau animală (guma arabică, guma tragacanta, agar-agar, extract de malţ, pectină, lanolină), solizi (bentonită, cărbune).

Exemple de emulsii: emulsia de migdale, emulsia de ulei de parafină, emulsia de ulei de ricin.

Unguentele sînt preparate de consistenţă semisolidă, ce conţin de obicei substanţe medicamentoase care se aplică extern (pe piele sau mucoase). Sînt întrebuinţate atît pentru tratamentul afecţiunilor pielii, cît şi pentru protejarea şi întreţinerea epidermei. Compoziţia unguentelor este variabilă şi în strînsă legătură cu scopul terapeutic urmărit.

Unguentele propriu-zise se înmoaie cînd sînt întinse pe piele, formînd un strat de acoperire la suprafaţa acesteia.

Printre cele mai folosite unguente sînt:

— *pomezile*, care sînt constituite din substanţe grase în care sînt încorporate medicamente active;

— *cremele*, care pe lîngă medicamentele active şi grăsimi conţin de obicei cantităţi mari de apă şi pot fi îndepărtate uşor prin spălare;

— *pastele* care au o consistenţă mai mare avînd la bază pudre şi grăsimi în cantităţi egale şi nu se topesc de obicei la temperatura corpului. Prin întindere pe piele, formează un strat protector.

Din punctul de vedere al acţiunii terapeutice, unguentele se mai împart în:

1. unguente pentru protecţia pielii faţă de: lumină, solvenţi şi substanţe chimice iritante;

2. unguente cosmetice pentru întreţinerea tenului;

3. unguente keratolitice, folosite în acnee, hiperkeratoze;

4. unguente epitelizante, care formează o peliculă pentru iritaţiile tegumentare sau plăgi.

La prepararea unguentelor se folosesc o serie de *excipienţi* care, în principiu, sînt substanţe cu o consistenţă moale, o vîscozitate ridicată şi care permit întinderea şi aderarea pe piele.

Excipienţii folosiţi sînt:

1. hidrocarburile: vaselina şi parafina;

2. grăsimile de origine animală şi vegetală;

Scanned with OKEN Scanner

3. bazele de emulsie: apă în ulei (colesterol, lanolină) şi ulei în apă (lecitine, albumine);

4. excipienţii care conţin substanţe de natură organică.

În majoritatea cazurilor, unguentele se prepară la cald. În excipienţii topiţi se încorporează substanţa activă. Prepararea unguentelor se face ţinînd seama de proprietăţile medicamentelor şi ale bazei de unguent.

Unguentele se păstrează în vase bine închise şi la loc răcoros: la unele se pot adăuga conservanţi ca nipagin şi nipasol, emulsii de tip ulei în apă şi esteri ai acidului galic (pentru bazele grase).

Exemple de unguente: unguentul simplu, unguentul cu bacitracină, unguentul cu hidrocortizon, unguentul cu tetraciclină.

Supozitoarele sînt preparate medicamentoase solide, de formă conică sau cilindroconică, care conţin una sau mai multe substanţe active încorporate într-un excipient potrivit. Supozitoarele trebuie să se topească la temperatura corpului. Au diametrul bazei de 10—15 mm, lungimea de 25—40 mm şi greutatea de 1—4 g. Supozitoarele produc un efect local: antiflogistic, dezinfectant, antihemoroidal, antihelmintic. Supozitoarele pot acţiona şi prin absorbţia directă a medicamentelor care trec în vena cavă inferioară, cu ocolirea barajului hepatic. Această resorbţie mai rapidă este asigurată în special de supozitoarele cu excipienţi de gelatină glicerinată. În acest fel se administrează sedative, hipnotice, spasmolitice.

Excipienţii folosiţi la prepararea supozitoarelor sînt:

a) untul de cacao, foarte folosit, care are o serie de avantaje (rămîne solid la temperatura camerei, se topeşte repede la temperatura corpului şi în această stare are o vîscozitate redusă, fiind şi compatibil cu majoritatea substanţelor active; este destul de stabil);

b) înlocuitorii untului de cacao: emulginul AP (produs de sinteză), monolenul, tween-urile, masele gelatinoase.

În compoziţia supozitoarelor cu substanţe active trebuie să se aibă în vedere doza, care de obicei este cu 50% mai mare ca pentru administrarea orală. Exemple de supozitoare: Supozitoare cu glicerină, Hemorsal, Lizadon.

Ovulele sau **globulele** sînt preparate de formă sferică sau ovoidală de consistenţă solidă, care conţin diferite substanţe medicamentoase şi sînt destinate cavităţii vaginale. Ele se topesc la temperatura corpului. Ca excipient se folosesc în special untul de cacao şi masa gelatinoasă. Greutatea unui ovul este de 2—5 g. Pentru substanţele toxice şi puternic active prescrise în ovule se respectă dozele maxime. Ovulele se păstrează la loc răcoros, ferite de umiditate.

Scanned with OKEN Scanner

CONSERVAREA MEDICAMENTELOR

Conservarea medicamentelor este asigurată de cunoaşterea cauzelor care pot duce la modificarea acestora şi a măsurilor necesare pentru prevenirea alterărilor. Factorii care pot provoca alterarea medicamentelor sînt: fizici, chimici, biologici.

Se constată existenţa unor factori interni şi a unor factori externi care pot duce la alterarea medicamentelor.

Lumina este unul din factorii fizici externi care influenţează multe medicamente în timpul conservării lor, ducînd la modificări de caractere fizice şi chimice, la scăderi în conţinutul de principii activi, la inactivări. O schimbare a culorii unei substanţe sau a unui medicament expus la lumină poate fi considerată o alterare.

Razele ultraviolete produc cele mai numeroase modificări ale medicamentelor. Ele au lungime de undă mică şi un număr mare de vibraţii. Efectul chimic al unei raze de lumină este cu atît mai mare, cu cît lungimea ei de undă este mai mică şi numărul de vibraţii mai mare. Din acest motiv, razele Röntgen, razele cosmice, au un efect chimic mare. Razele roşii produc schimbări neînsemnate deoarece au lungime de undă mare.

Descompunerea sau transformarea chimică pentru care lumina furnizează energie se numeşte *reacţie fotochimică* şi ea va fi cu atît mai redusă pentru medicamentele aflate în vase, cu cît vasul de conservare va avea o permeabilitate mai mică faţă de razele luminoase.

Acţiunea luminii este mult mai puternică pentru substanţele dizolvate. Din această cauză, medicamentele trebuie să fie păstrate în vase de sticlă colorate, vase de porţelan, cutii de tablă care să aibă o permeabilitate cît mai mică pentru lumină. O bună conservare a medicamentelor o asigură folosirea sticlelor cu culoare brună-închisă.

Aerul atmosferic, prin compoziţia sa chimică (oxigen, bioxid de carbon şi alte gaze) şi prin umiditatea sa, influenţează foarte mult conservarea medicamentelor.

Oxigenul din aer este cauza multor transformări pe care le suferă medicamentele în timpul conservării lor: oxidări însoţite de colorаţii, polimerizări.

De asemenea, bioxidul de carbon din atmosferă provoacă carbonatarea multor medicamente.

Umiditatea atmosferică influenţează mult conservarea drogurilor vegetale, mergînd pînă la degradarea lor totală.

O atmosferă prea uscată poate duce la o inactivare a medicamentelor, a substanţelor cristalizate care pierd apa şi se concentrează. Medi-

Scanned with OKEN Scanner

camentele pot suferi alterări din cauza agenţilor biologici (microorganisme şi insecte).

Insectele atacă drogurile vegetale şi produsele de origine animală (pulberile opoterapice, unele preparate farmaceutice), capsulele amilacee şi substanţele chimice (zahăr şi amidon). Microorganismele influenţează negativ calitatea medicamentelor, provocînd, în prezenţa umidităţii, mucegăirea drogurilor vegetale, alterarea diferitelor soluţii extractive, moi sau uscate.

Rol important în conservarea medicamentelor îl au diverşi conservanţi, care se pot adăuga, precum şi unii antioxidanţi.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAŢIA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

SUBSTANŢE DEPRIMANTE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

În practica medicală curentă, se folosesc substanţe excitante şi substanţe deprimante ale sistemului nervos central. Substanţele deprimante, care fac parte din diferite clase chimice, acţionează asupra sistemului nervos în întregime sau numai asupra anumitor zone ale acestuia.

Pentru aceste raţiuni, este necesară o clasificare a deprimantelor sistemului nervos central, criteriul principal fiind acţiunea principală a substanţei şi efectele obţinute după administrarea dozelor mijlocii. Efectele clinice produse de dozele maximale ale medicamentului sînt considerate de obicei incidente sau accidente.

Astăzi nu există domeniu al medicinii practice în care substanţele deprimante să nu fie folosite.

În scop didactic, substanţele deprimante vor fi prezentate în cele ce urmează astfel:

1. *Substanţele narcotice* sau *anestezicele generale* sînt deprimante nespecifice ale sistemului nervos central, care inhibă în mod reversibil scoarţa, formaţiunile subcorticale şi măduva spinării. Afectarea centrilor bulbari respiratori şi cardiovasculari nu poate fi considerată ca un efect obişnuit al narcoticelor. În acest caz acţiunea lor poate fi considerată ca efect advers, rezultat al supradozării narcoticului.

Prin narcoză se obţine pierderea temporară şi reversibilă a conştienţei, dispariţia sensibilităţii generale, a reflectivităţii şi relaxarea musculaturii striate. Însumarea efectelor de mai sus creează condiţiile realizării intervenţiei chirurgicale.

Scanned with OKEN Scanner

2. *Hipnoticele* sînt medicamente care deprimă scoarţa cerebrală şi unii centri subcorticali, producînd un somn foarte asemănător somnului fiziologic.

3. *Sedativele* sînt deprimante uşoare ale sistemului nervos central, care duc în final la liniştirea bolnavului; intensitatea sedării este proporţională cu doza de medicament folosită.

4. *Neurolepticele sau tranchilizantele* sînt substanţe deprimante ale sistemului nervos central supraexcitat, reechilibrînd starea lui senzitivo-motorie.

5. *Anticonvulsivantele* sînt medicamente care opresc apariţia convulsiilor, tulburări prezente în evoluţia clinică a epilepsiei.

6. *Analgezicele* sînt medicamente care deprimă sensibilitatea dureroasă.

7. *Analgezice-antipiretice* şi *antiinflamatorii* sînt substanţe care combat durerea, febra crescută în mod excesiv şi inflamaţia.

NARCOTICE

Narcoticele deprimă, în raport de doza terapeutică, descendent şi reversibil scoarţa cerebrală, centrii subcorticali şi măduva spinării, realizînd: pierderea conştienţei, a sensibilităţii şi a reflectivităţii, precum şi relaxarea musculaturii striate. Centrii respiratori şi vasomotori din bulb rezistă dozelor obişnuite de narcotic.

În sens clinic, se poate vorbi de *anestezie generală* (aşa cum a fost definită) şi de *anestezie locală,* care diferă de prima prin: păstrarea conştienţei şi suprimarea unui anumit tip de sensibilitate, acţiunea medicamentului exercitîndu-se în mod deosebit asupra fibrelor nervoase.

Fazele narcozei. Pătrunderea narcoticului în organism în cantităţi din ce în ce mai mari produce efecte succesive, care se încadrează în trei perioade: a) de inducţie; b) de narcoză propriu-zisă şi c) toxică (în realitate, veritabil accident al narcozei).

a) *Perioada de inducţie a narcozei* este reprezentată prin intervalul de timp dintre începutul administrării narcoticului şi apariţia somnului narcotic.

Prima parte a perioadei de inducţie este reprezentată de *faza de analgezie,* tradusă clinic prin: păstrarea conştienţei şi alterarea funcţiei unor analizori. Bolnavul este ameţit; respiraţia este accelerată (tahipnee) şi neregulată; se constată tahicardie şi uşoară creştere a tensiunii arteriale. Pupila se dilată (midriază) şi reflectivitatea medulară creşte.

În acelaşi timp, se înregistrează scăderea treptată a sensibilităţii dureroase, în asemenea măsură încît devin posibile mici intervenţii chirurgi-

Scanned with OKEN Scanner

cale (de exemplu deschideri de abcese, flegmoane) sau mici intervenţii stomatologice.

După instalarea analgeziei, datorită pierderii controlului frenator al scoarţei cerebrale şi concomitent cu pierderea conştienţei, bolnavul devine agitat (agitaţie verbală, mergînd uneori pînă la delir). Respiraţia se menţine neregulată; reflectivitatea este mult crescută; midriaza persistă, ca şi tahicardia şi creşterea moderată a tensiunii arteriale. Este considerată ca etapa cea mai periculoasă a narcozei, pentru că, concomitent cu afectarea activităţii sistemului nervos al vieţii de relaţie, pot apărea şi perturbări ale sistemului nervos vegetativ: vărsături, hipersalivaţie, tulburări care pot fi cauzate de accidente, uneori grave.

b) *Faza de narcoză propriu-zisă* (*anestezia chirurgicală*). Este faza narcozei în care conştienţa este suprimată; dispar reflexele musculaturii voluntare şi se produce relaxarea musculaturii în diferite segmente ale organismului.

În această etapă, de narcoză chirurgicală, se disting 3 perioade care trebuie atent urmărite de medicul anestezist:

— *În prima fază* — de somn superficial — respiraţia bolnavului devine regulată şi amplă; se menţin reflexele după excitaţiile dureroase puternice. Reflexul de clipire dispare şi pupilele încep să devină miotice.

— *A doua fază* — de somn profund — se caracterizează prin dispariţia reflexelor (palpebrale, laringiene etc.). Tonusul musculaturii netede scade. Amplitudinea respiratorie este mai mică comparativ cu faza precedentă. Mioza se menţine. Tensiunea arterială se menţine la valori apropiate de cele normale.

— *Faza a treia* — numită şi *faza de alarmă* — anunţă trecerea, prin supradozarea narcoticului, înspre faza toxică. Se înregistrează scăderea amplitudinii mişcărilor respiratorii şi neregularitatea lor. Respiraţia, privită în general, are un caracter abdominal. Pulsul devine slab, apar tahicardia şi tendinţa marcată la scăderea tensiunii arteriale. Reflexul pupilar la lumină dispare şi apare midriaza (ca urmare a anoxiei).

c) *Perioada toxică* este un accident redutabil al narcozei, datorită supradozării narcoticului. În această etapă, centrii bulbari (respiratori, vasomotori) sînt intoxicaţi, ceea ce are drept consecinţe oprirea respiraţiei şi şocul. Midriaza devine şi mai puternică datorită anoxiei care este mai profundă. Reflexele sînt abolite; concomitent, se relaxează sfincterele anal şi vezical (pierdere de scaun şi urină). Este perioada în care măsurile de reanimare trebuie instituite de mare urgenţă.

Revenirea din narcoză se face parcurgînd aceleaşi faze care au fost necesare inducerii acesteia, ele producîndu-se în mod invers şi dependent de tipul de narcotic.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru înţelegerea corectă a modificărilor biologice produse în perioada instalării narcozei chirurgicale, sînt necesare şi unele date de ordin clinic, după cum urmează:

— Starea de excitaţie de la începutul narcozei se explică prin eliberarea centrilor subcorticali de sub controlul frenator al scoarţei cerebrale.

— Respiraţia este influenţată variabil în diferitele stadii ale narcozei: în perioada de inducţie, respiraţia este neregulată datorită eliberării centrilor respiratori de sub controlul mecanismelor inhibitoare (în cazul narcoticelor inhalatorii iritante este posibilă uneori o apnee reflexă). Pe măsura generalizării efectului deprimant al narcoticului asupra sistemului nervos central, stimularea centrilor respiratori este înlocuită prin deprimarea acestora — consecinţa fiind respiraţia superficială, dar regulată.

Paralizia centrilor respiratori datorită supradozării narcoticului este un accident grav, faţă de care trebuie luate măsuri urgente de reanimare.

— Narcoticele acţionează asupra aparatului cardiovascular fie prin intermediul sistemului vegetativ simpatic pe care-l excită (mai ales în prima parte), fie direct asupra cordului şi vaselor. Astfel se explică vasoconstricţia din primele faze ale narcozei; pe măsura progresării narcozei, se instalează vasodilataţia. Alteori, la începutul narcozei se poate produce o fibrilaţie ventriculară, consecinţă a descărcării masive de catecolamine, accident foarte grav şi obişnuit mortal.

În cursul narcozei este perturbată şi oxigenarea sîngelui; pe de altă parte, glicemia creşte (datorită, foarte probabil, tot excitării sistemului vegetativ simpatic).

— Midriaza înregistrată la începutul narcozei se datorează excitării simpaticului şi trebuie deosebită de midriaza care apare prin supradozarea narcoticului, şi care constituie un semn de gravitate deosebită.

— Temperatura corpului scade, fapt explicat prin acţiunea deprimantă a narcoticului asupra centrilor termoreglatori.

— Tulburările digestive (greţurile şi vărsăturile), prezente uneori în cursul narcozei, se datorează acţiunii iritante a narcoticului inhalator asupra faringelui şi mucoasei gastrice.

Mecanismul intim prin care acţionează substanţele narcotice nu este bine cunoscut; este probabil în strînsă corelaţie cu repartizarea substanţei narcotice între apă şi grăsimi.

Narcoticele gazoase sau volatile pătrund în organism pe cale inhalatorie, efectul lor narcotic fiind legat de: concentraţia narcoticului în aerul inspirat; difuzarea prin peretele alveolar şi solubilitatea lui în sînge. Odată instalată narcoza, sînt necesare numai cantităţile care menţin echilibrul de narcotic dintre aerul alveolar şi sînge. Narcoticele gazoase nu sînt metabolizate în organism şi sînt eliminate pe calea respiratorie.

Scanned with OKEN Scanner

Narcoza prin substanţe gazoase şi volatile se instalează repede, iar revenirea din narcoză se face la fel de repede.

Narcoticele pentru administrare venoasă permit instalarea rapidă a narcozei şi prezintă avantajul că pot fi mai bine dozate.

Narcoticele se distribuie în toate ţesuturile şi în mod deosebit în ţesutul nervos şi în grăsimile organismului, datorită liposolubilităţii lor, în raport cu cantitatea de grăsimi dintr-o anumită zonă şi cu abundenţa circulaţiei sanguine din zona respectivă.

Practic, narcoza propriu-zisă rămîne actul medical pus în slujba intervenţiilor chirurgicale mari şi mijlocii; intervenţiile mici se pot efectua şi în faza de analgezie.

Accidentele narcozei. Actul narcozei impune o responsabilitate deosebită personalului specializat în anestezie. Accidentele postnarcotice sînt posibile şi ţin de doi factori: bolnavul cu particularităţile sale reacţionale şi narcoticul în sine.

Accidentele majore ale narcozei, datorite supradozării substanţei narcotice, sînt: oprirea respiraţiei, accidentele cardiace (fibrilaţie ventriculară) şi prăbuşirea tensiunii arteriale pînă la şoc.

Reflexele respiratorii puternice, iritaţia faringelui şi stomacului sînt cauza a numeroase accidente şi sînt atribuite cel mai adesea narcoticelor volatile.

Narcoticele pot fi incriminate, datorită perturbărilor pe care le induc, în producerea unor complicaţii pulmonare (pneumonii, bronhopneumonii — în general de aspiraţie); pareze gastrointestinale (deosebit de periculoase). De egală importanţă sînt şi afectările renale, hepatice sau metabolice.

Amestecurile de substanţe narcotice vor fi atent supravegheate, pentru că în anumite ocazii, în contact cu aerul sau cu oxigenul, dau amestecuri explozive. Pentru aceste considerente nu se admite ca în sălile de operaţie să existe vreo sursă de foc (flacără, termocauter sau aparate electrice cu o funcţionare necorespunzătoare).

Metode de narcoză şi potenţarea ei. Înainte de instituirea narcozei, avînd în vedere particularităţile bolnavului şi felul narcoticului, se administrează medicamente care vor acţiona predominant asupra sistemului nervos central şi sistemului nervos vegetativ, pentru a preveni eventualele incidente sau accidente. Se urmăreşte, în mod special, scurtarea perioadei de inducţie a narcozei şi reducerea perioadei de excitaţie iniţială, fapt care va duce la scăderea cantităţii de narcotic necesar a fi administrată.

Pregătirea medicamentoasă a narcozei poartă denumirea de „medicaţie prenarcotică“ şi este compusă din medicamente aparţinînd a numeroase clase de substanţe: a) sedative (hipnotice sau tranchilizante); b) analgezice (morfină, Mialgin, Fentanyl); c) parasimpatolitice (atro-

Scanned with OKEN Scanner

pină) şi deprimante ale motilităţii (scopolamină); d) antihistaminice (Feniramin, Romergan etc.).

Sînt folosite amestecuri de medicamente care scad metabolismele generale ale organismului, intervenind asupra acestora prin sedarea sistemului nervos vegetativ. Este cunoscut că narcoza este mai greu de realizat şi necesită cantităţi mai mari de substanţă activă la bolnavii care au metabolismul general crescut. Scăzînd metabolismul general, cantitatea necesară de narcotic va fi redusă numai la dozele capabile să facă să dispară sensibilitatea dureroasă şi conştienţa.

Substanţele narcotice fac parte din clase cu variate structuri chimice. În mod teoretic, narcoticul ideal trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

— să inducă narcoza rapid; faza de excitaţie să fie foarte scurtă, iar trezirea din narcoză să se facă uşor;

— să nu fie iritant şi să nu producă reflexe periculoase;

— să nu excite secreţiile şi să nu irite mucoasele;

— să respecte oxigenarea suficientă a ţesuturilor;

— relaxarea musculară produsă să fie completă, permiţînd practicarea intervenţiei chirurgicale în condiţii optime;

— să fie cît mai puţin periculos pentru circulaţie, respiraţie şi ficat;

— să nu modifice coagularea sîngelui, pentru a nu favoriza hemoragiile;

— să fie uşor de mînuit, neinflamabil şi neexploziv;

— să fie uşor de procurat;

— să permită amestecul cu alte narcotice.

În realitate, este foarte greu ca un singur produs să îndeplinească toate aceste condiţii, fapt care justifică folosirea, în practica medicală, a unei întregi game de substanţe narcotice.

Substanţele narcotice se împart în două categorii, criteriul fiind calea lor de administrare:

1. *narcotice prin inhalare:* a) lichide volatile şi b) gaze narcotice;
2. *narcotice care se administrează pe alte căi:* intravenoasă şi rectală.

NARCOTICELE VOLATILE

Eterul etilic ($C_2H_5—O—C_2H_5$). Este narcoticul cel mai utilizat şi, poate, cel mai sigur, în comparaţie cu celelalte.

Este un lichid incolor, foarte volatil, cu punctul de fierbere la 35°. Este inflamabil şi exploziv. În contact cu aerul timp de cîteva zile şi la lumină, se descompune parţial în peroxizi şi aldehide, care sînt toxici (scad activitatea ciliară a epiteliului respirator). Trebuie păstrat în flacoane de culoare brună şi bine închise.

Scanned with OKEN Scanner

În concentraţii mici, stimulează respiraţia, accelerînd-o probabil pe cale reflexă. În concentraţii mari, deprimă centrii respiratori bulbari. Relaxează musculatura bronşică, dar scade activitatea cililor mucoasei bronşice, ceea ce are ca urmare stagnarea secreţiilor bronşice, efect nedorit şi periculos adeseori.

Asupra cordului are efecte favorabile: în faza de inducţie, stimulează miocardul, creşte frecvenţa şi amplitudinea contracţiilor cardiace (prin descărcare de adrenalină). Tensiunea arterială creşte, concomitent cu debitul cardiac. Efectele favorabile asupra cordului se datorează excitării sistemului simpatic.

În narcoza profundă, debitul cardiac şi tensiunea arterială scad. Eterul pătrunde uşor în sînge.

Perioada de inducţie este lungă (10—15 minute), iar perioada de excitaţie este foarte intensă, datorită acţiunii centrale directe a eterului (excită sistemul nervos central).

Concentraţia activă, în aerul inspirat, pentru instalarea narcozei, este de 10—15%. Menţinerea ei este posibilă numai cu o concentraţie de 4—5 volume %. În perioada de narcoză chirurgicală, concentraţia utilă este de 120—130 mg/100 ml sînge.

Difuzarea eterului din sînge spre ţesuturi se face lent, mai ales în ţesuturile în care cantitatea de grăsimi este mai mare.

Eterul nu este metabolizat în organism (90% din cantitatea inhalată se elimină nemodificată). În primele 10 minute, se elimină aproximativ 50%, eliminarea totală fiind terminată numai după 4 ore.

Este bun relaxant al musculaturii striate, dar concentraţiile mari de narcotic au efecte curarizante.

Comparativ cu alte narcotice, toxicitatea eterului este mai redusă (mortalitatea este de 1 la 30 000 de narcoze). Concentraţia toxică de narcotic este de 160—200 mg/100 ml sînge, faţă de concentraţia utilă care este de 120—130 mg/100 ml sînge. Din aceste cifre reiese că marginea de siguranţă a eterului este suficient de mare.

În cursul narcozei, vor fi luate unele precauţii impuse de acţiunea iritantă a narcoticului asupra tegumentelor feţei, mucoasei conjunctivale, mucoasei căilor respiratorii. Iritaţia puternică a mucoaselor respiratorii poate produce spasm de glotă şi laringe precum şi hipersecreţie pe întreg arborele bronşic, pregătind astfel condiţiile favorabile pentru complicaţii bacteriene, uneori severe, mai ales dacă agentul microbian este un germen de spital. În unele situaţii, poate reactiva o tuberculoză pulmonară latentă.

Trebuie supravegheată o posibilă iritaţie a tubului digestiv (greţuri, vărsături, uneori crampe abdominale, alteori hipotonie intestinală).

Scanned with OKEN Scanner

În timpul narcozei cu eter, se înregistrează scăderea glicogenului hepatic (prin excitarea simpaticului), o iritaţie renală (albuminurie, cilindrurie) şi acidoză.

Înainte de a se lua decizia de a se folosi mononarcoza cu eter, bolnavul va fi examinat deosebit de atent, excluzînd pe: şocaţi (scade volemia), diabetici (creşte glicemia), cei cu afecţiuni pulmonare acute sau cronice; bolnavii cu insuficienţă hepatică şi renală, precum şi pe cei cu Basedow. Tegumentele feţei şi mucoasele conjunctivale vor fi protejate. Eterul este indicat pentru marea chirurgie (pentru intervenţiile la cardiaci sau în chirurgia toracică în amestec cu oxigen).

Se administrează în circuit deschis, semiînchis sau închis, de către personalul specializat în anestezie.

Cloroformul ($CHCl_3$ — triclormetan) este o hidrocarbură halogenată cu toxicitate mai mare decît aceea a eterului.

Este un lichid incolor, volatil, cu miros dulceag şi cu punctul de fierbere la 61°. În contact cu aerul, se descompune uşor, punînd în libertate fosgen. Spre deosebire de eter, nu este exploziv. Efectele narcotice sînt foarte bune, concentraţia activă fiind de 1—1,5% volume. Concentraţia narcotică în sînge este de 20—40 mg la 100 ml; accidentele grave, letale, se produc cînd această concentraţie ajunge la 80 mg/100 ml sînge.

Perioada de inducţie a narcozei prin cloroform este de 3—5 minute (mult mai scurtă decît la eter); trezirea se face însă mai lent. Marginea de securitate a cloroformului este mult mai scăzută în comparaţie cu eterul, ceea ce explică şi accidentele mai frecvente prin acest narcotic.

Concentraţiile utile pentru narcoza chirurgicală deprimă respiraţia. Cu toate că este mai toxic decît eterul, acţiunea lui iritativă locală este mai slabă decît a acestuia.

Absorbţia şi eliminarea cloroformului se fac prin plămîn; în primele 5 minute se elimină, nemetabolizată, aproximativ 50% din cantitatea inhalată. Restul se elimină relativ lent, încît pot fi decelate urme de substanţă, în aerul expirat, chiar după 24 de ore.

Cloroformul este un deprimant al circulaţiei, ceea ce se manifestă clinic prin scăderea tensiunii arteriale şi în cazurile grave, prin declanşarea fibrilaţiei ventriculare. Este toxic pentru ficat şi rinichi, foarte probabil în legătură cu tulburările hipoxice.

Toxicitatea produsului este destul de mare şi este exprimată şi prin mortalitatea de care poate fi făcut răspunzător (1 la 4 000 de narcoze).

Avînd în vedere multiplele efecte negative, cloroformul trebuie mînuit numai de specialişti cu multă experienţă. Este contraindicat în mod absolut la bolnavii cu antecedente hepatice şi cardiace.

Scanned with OKEN Scanner

Clorura de etil (Kelen) este un lichid incolor, foarte volatil, cu punctul de fierbere la 12°. Folosit în narcoza generală pentru intervenţii chirurgicale mari, produce efecte toxice severe.

Datorită acestor accidente, este folosit numai pentru analgezie, pentru efectuarea de intervenţii chirurgicale mici (deschideri de abcese, extracţii dentare etc.).

Este prezentat în flacoane speciale, ermetic închise, prevăzute cu un tub capilar închis cu un căpăcel special. În aceste condiţii, este menţinut în formă lichidă la temperatura camerei. În momentul folosirii, flaconul este întors în jos, iar substanţa iese în jet puternic, datorită vaporilor sub presiune care s-au format în interior prin căldura mîinii. Se va ţine seama de faptul că jetul aplicat prea mult timp asupra unui ţesut îl îngheaţă, ceea ce duce la necroză locală.

Halothan (Narcotan) este o hidrocarbură polihalogenată (bromclortrifloretan).

Este un lichid volatil, cu punctul de fierbere la 50°; are miros plăcut şi este puţin iritant. În amestec cu oxigenul, este neinflamabil şi neexploziv. Concentraţia necesară pentru inducerea narcozei este de 2%, iar concentraţia pentru menţinerea narcozei este de 1%. Narcoza se instalează după 5—7 minute, revenirea făcîndu-se la fel de repede, fiind urmată de o perioadă de somnolenţă de cîteva ore.

Halothanul deprimă respiraţia şi circulaţia (în special miocardul şi mai puţin patul vascular). Produce aritmii şi sensibilizează fibra miocardică la acţiunea adrenalinei şi noradrenalinei.

Este un narcotic de 4 ori mai activ decît eterul şi de 2 ori mai activ decît cloroformul, realizînd o relaxare bună a muşchilor striaţi. Este mai puţin toxic decît cloroformul, în special pentru parenchimul hepatic. Nu influenţează rinichiul.

Halothanul trebuie administrat cu o aparatură cu care să se poată urmări dozarea precisă a vaporilor. Ţinînd seamă de efectele negative expuse, poate fi folosit în bolile chirurgicale ale astmaticilor, bronşiticilor, în chirurgia toracică, cardiacă şi în neurochirurgie.

Pentru evitarea unor eventuale fenomene adverse se recomandă injectarea de atropină intramuscular, în doză de 0,001 g, cu 1/2 oră înaintea intervenţiei sau injectarea de 0,5 mg atropină intravenos cu foarte puţin timp înaintea intervenţiei. În unele cazuri, se recomandă asocierea de relaxante musculare.

Este prezentat în flacoane de 250 ml.

Metoxyfluranum (Penthran) este un anestezic volatil, neexploziv şi neinflamabil. Produce analgezie profundă, persistentă şi după intervenţie, realizînd şi o bună relaxare musculară. Toxicitatea sa este slabă; deprimă totuşi moderat respiraţia şi circulaţia. Este folosit la orice

Scanned with OKEN Scanner

vîrstă, pentru narcoza de inducţie. Contraindicaţia majoră o constituie afecţiunile hepatice acute sau cronice (ciroză). Produce rareori greţuri şi vărsături, iar uneori uşoară hipotensiune şi somnolenţă.

Se administrează prin circuit deschis mai ales la sugar şi copilul mic, controlul narcozei fiind făcut prin lipsa de răspuns a pacientului la excitanţii puternici. Pupila, spre deosebire de alte narcotice, rămîne tot timpul miotică; în caz de supradozare devine midriatică.

Este prezentat în flacoane de 125 ml.

NARCOTICELE GAZOASE

Protoxidul de azot (N_2O) este un gaz incolor şi fără miros, fiind cel mai folosit anestezic. Este exploziv numai în amestec cu oxigen în anumite proporţii sau cu eter. Inhalarea amestecului de protoxid de azot 80% şi oxigen 20% produce, după 2—5 minute, un somn narcotic superficial şi relaxarea slabă a musculaturii striate. Prezintă perioada de excitaţie mult accentuată: agitaţie motorie, crize de rîs (gaz ilariant). Întrerupînd inhalarea, revenirea din narcoză se face în numai 2—3 minute.

Protoxidul de azot se comportă ca un gaz inert faţă de ţesuturi, cu excepţia sistemului nervos central. Este practic lipsit de toxicitate, cu condiţia să se asigure o cantitate suficientă de oxigen. Cu alte cuvinte sînt posibile şi accidente toxice, mai ales în situaţia în care s-a inhalat protoxid de azot pur sau s-au folosit concentraţii insuficiente de oxigen.

Difuzează bine prin alveolele pulmonare. Se elimină la fel de repede pe aceeaşi cale (aproximativ în 10 minute).

Inconvenientul principal al protoxidului de azot este capacitatea lui anestezică foarte slabă (numai 15% din cea a eterului) în combinaţia folosită obişnuit pentru anestezia chirurgicală: 80% protoxid de azot şi 20% oxigen, la presiunea normală.

Folosirea amestecului de mai sus fără premedicaţie produce după 1—2 minute agitaţie motorie, euforie, urmate de somnul narcotic superficial, fără relaxare musculară şi fără dispariţia reflexelor.

Anestezia chirurgicală necesită creşterea presiunii anesteziculuí gazos (baronarcoza), modalitate care nu rareori este răspunzătoare de accidente toxice. Concentraţiile subanestezice (50%, 35%, 20% în aer sau oxigen) realizează *analgezia cu protoxid de azot*, folosită în obstetrică, în mica chirurgie sau pentru explorări instrumentale.

Toxicitatea protoxidului de azot este redusă, fenomenele toxice producîndu-se mai ales cînd concentraţia de oxigen este insuficientă.

Este folosit cu aparatură specială pentru dozarea protoxidului de azot, în circuit semideschis, semiînchis şi cu multă prudenţă în circuit închis.

Scanned with OKEN Scanner

Este prezentat în butelii cu protoxid de azot sub presiune (51 bar/20°).

NARCOTICE DE ADMINISTRARE INTRAVENOASĂ

Narcoticele barbiturice acţionează rapid, de scurtă durată şi cu revenirea din somn la fel de rapidă. În general, produc relaxare musculară completă; respiraţia este deprimată mai mult decît circulaţia.

Difuzează repede în sistemul nervos central (de unde şi pierderea rapidă a conştienţei) şi sînt depuse apoi în masele grăsoase. Sînt eliminate din organism sub formă metabolizată (mai ales în ficat).

Pentru obţinerea narcozei pe cale venoasă, sînt folosite soluţiile sodice ale derivaţilor barbiturici, acestea fiind singurele solubile. Soluţiile vor fi preparate întotdeauna extemporaneu. Narcoticele barbiturice sînt indicate în special în inducerea narcozei sau sînt folosite pentru efectuarea unor intervenţii de scurtă durată (incizii, operaţii de nas, gît), în urologie sau ginecologie.

Fiind deprimante respiratorii şi circulatorii, ele sînt contraindicate la bolnavii cu afecţiuni cronice cardiace, hepatice şi renale.

Tiopentalul (Pentothal) este un derivat tiobarbituric, cu acţiune narcotică de foarte scurtă durată. Narcoza se instalează în aproximativ 1/2 minut, iar trezirea are loc după cîteva minute. Nu produce contracturi musculare, în schimb este deprimant respirator, în raport cu rapiditatea injectării şi a dozei administrate. Influenţează slab tensiunea arterială. În schimb, deprimă, prin acţiune directă, miocardul. Se administrează strict intravenos în soluţie 2,5% (atenţie deosebită la administrarea paravenoasă, producînd necroză).

Este prezentat în fiole a 0,5 g sau 1 g pulbere de tiopental sodic. Soluţia se prepară extemporaneu. Se injectează intravenos 4—6 ml din soluţie 2,5% în 10—15 secunde, continuînd injectarea după cîteva minute cu încă 2—3 mililitri. Se recomandă să nu se depăşească cantitatea totală de 1 g.

Este folosit mai ales pentru intervenţiile de mică chirurgie.

Inactinul este un anestezic barbituric folosit pentru realizarea unei narcoze de scurtă durată. Prezintă, ca principal fenomen advers, deprimarea respiratorie.

Este prezentat sub formă de pulbere, în fiole care conţin 0,5 sau 1 g pulbere. Soluţia în concentraţie de 5% se prepară extemporaneu. Pentru a se obţine o anestezie scurtă se vor injecta i.v. numai 4—5 ml din soluţia 5%. În continuare, se pot injecta 1,5—2 ml din aceeaşi soluţie, fără să se depăşească cantitatea de 40 ml soluţie 5% ceea ce echivalează cu 2 g.

Scanned with OKEN Scanner

Epontol este un anestezic pentru administrare intravenoasă, cu acţiune de scurtă durată (narcoza se instalează repede, iar trezirea bolnavului se face cu aceeaşi promptitudine). Sînt necesare numai cîteva secunde de la începutul injectării pentru ca bolnavul să-şi piardă conştienţa, iar după 10—20 secunde el poate fi operat.

Durata narcozei obţinute este de 3—4 minute, iar trezirea se face, fără urmări neplăcute pentru bolnav, în numai două minute.

Este folosit pentru intervenţii de scurtă durată (ambulator, biopsii etc.). Nu va fi administrat la bolnavi şocaţi, la cei cu afecţiuni renale în antecedente, în cazurile de alcoolism acut.

În general, este un produs bine tolerat, dar sînt posibile moderate scăderi ale tensiunii arteriale.

Se administrează: la adulţi şi copii peste 16 ani, 1 fiolă de 10 ml (0,5 g de substanţă activă), echivalent cu 0,007—0,008 mg/kilocorp. Doza va fi redusă la 0,003—0,004 mg/kilocorp la bolnavii peste 60 de ani.

Produsul va fi administrat numai intravenos şi foarte repede (de ex., conţinutul unei fiole de 10 ml în 10—30 secunde).

MEDICAŢIA PREANESTEZICĂ

Urmăreşte liniştirea bolnavului, analgezia şi atenuarea unor reacţii puternice din partea sistemului nervos vegetativ. Scopul final al acestei medicaţii este de a se produce cît mai uşor inducerea narcozei şi de a menţine în bune condiţiuni anestezia prin sedarea bolnavului, reducerea secreţiilor şi vărsăturilor etc.

Substanţele folosite în prenarcoză sînt: morfina şi compuşii ei; substanţele barbiturice; parasimpatoliticele (atropina şi derivaţii ei; scopolamina); antihistaminicele (prometazina — Romergan —, Feniramin).

Morfina se injectează pe cale subcutanată cu o oră înaintea intervenţiei, în doză de 0,01—0,02 g. Este folositoare în special în narcoza cu eter sau cu protoxid de azot. Suprimă durerea, scade anxietatea şi reduce agitaţia din perioada de inducţie a narcozei. Morfina fiind un deprimant respirator, nu va fi administrată la bătrîni.

Barbituricele sînt folosite pentru acţiunea lor sedativă şi hipnotică (vor fi descrise pe larg la „Substanţe hipnotice").

Atropina se administrează (asociată cu morfina) pe cale subcutanată în doză de 0,5—1 mg, pentru blocarea fenomenelor parasimpatice; scade secreţiile arborelui respirator şi ale glandelor salivare; opreşte vărsăturile şi excită centrul respirator; reduce spasmul bronşic şi laringian. Prezintă marele dezavantaj că produce midriază, ceea ce împiedică urmărirea clinică a narcozei, prin modificările pupilei pe care le produce. Atropina poate fi înlocuită cu succes prin scopolamină, medicament sedativ motor central de foarte bună calitate.

Scanned with OKEN Scanner

Narcoza poate fi potențată și de medicamente din grupul fenotiazinelor (prometazina — Romergan) sau clorpromazina (Clordelazin) pentru acțiunea lor tranchilizantă și neuroleptică.

HIPNOTICE

Hipnoticele sînt medicamente care induc somnul, asemănător (pe cît posibil) celui fiziologic. Unele medicamente hipnotice sînt folosite numai pentru inducerea somnului; altele, îl produc în cazurile în care somnul nu se instalează; altele cresc durata și profunzimea somnului. Substanțele hipnotice fac parte din clase chimice foarte diferite. În final, toate produc somnul medicamentos, caracterizat prin: pierderea conștienței; scăderea funcțiilor organismului pînă aproape de pragul bazal și revenirea la starea de veghe prin stimuli exteriori de intensitate variată.

Somnul medicamentos, ca și cel fiziologic, contribuie la refacerea organismului și în special a sistemului nervos. Poate fi realizat și prin doze mici de medicament, cu condiția să se asigure condiții favorizante (liniște, întuneric etc.).

Dozele mici de medicamente hipnotice au efecte sedative ale sistemului nervos central; dozele crescute produc somnul medicamentos, iar dozele mari produc somnul narcotic.

Un medicament, pentru a fi considerat hipnotic, trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

— somnul să se instaleze repede, fără a fi precedat de o perioadă de excitație; să fie profund, odihnitor, dar cu păstrarea reflexelor, ceea ce asigură o trezire ușoară; durata somnului să fie controlabilă; să realizeze întotdeauna același efect; să nu dea obișnuință, sau să producă intoleranță; să fie ușor de administrat, plăcut la gust și la miros; să aibă o margine de siguranță mare; somnul să fie cît mai apropiat de cel normal, trezirea fiind posibilă fără greutate și fără senzații neplăcute (oboseală, somnolență).

Mecanismul de producere a somnului medicamentos pare a fi asemănător somnului fiziologic (se realizează iradierea inhibiției pe întreaga scoarță cerebrală datorită dispariției impulsurilor venite de la sistemul reticulat activator, ascendent).

Personalul medical trebuie să fie atent la anumite norme cu privire la administrarea hipnoticelor:

— sînt medicamente mult folosite de populație pentru combaterea diferitelor tipuri de insomnie. Această automedicație este de nenumărate ori abuzivă și dozele întrebuințate pot genera accidente (somnolență sau, dimpotrivă, imposibilitatea instalării somnului fiziologic, astenie,

Scanned with OKEN Scanner

ameţeli, apatie, tulburări psihice, tulburări gastrointestinale, greţuri, anorexie, constipaţie, denutriţie, diverse erupţii).

Alteori apare „obişnuinţa" şi chiar dependenţa faţă de medicament, pericol pe care personalul medical trebuie să-l prevină folosind şi alte mijloace pentru producerea somnului, ca: schimbarea regimului de viaţă al bolnavului, depistarea clinică a tulburării care produce insomnia şi tratarea ei cauzală (cu medicamente eficiente).

Pe lîngă insomnia produsă de suprasolicitarea celulei nervoase (tensiune psihică, surmenaj intelectual, excese de tutun, de cafea, precum şi de alcoolismul cronic), există şi insomnii ca rezultat al unor excitaţii puternice (tuse chinuitoare, obositoare; durerile violente etc.). În atare situaţii clinice, nu sînt indicate substanţele hipnotice, ci medicamentele cu efect patogenic (de ex. în dureri mari, se recomandă analgeticele; în spasme ale musculaturii netede, antispasticele; în tusea seacă, chinuitoare, se administrează deprimantele centrilor bulbari — codeină, dionină etc.). Îndepărtînd cauza insomniei, se creează obligatoriu condiţiile favorizante ale somnului fiziologic.

În marea lor majoritate, hipnoticele au aceeaşi valoare terapeutică. Numărul mare de produse existente în practica curentă este justificat mai ales prin aceea că nu există încă hipnoticul ideal.

În cele ce urmează, vor fi prezentate numai produsele care au trecut proba timpului în practica spitalicească, cunoaşterea şi mînuirea lor fiind bine precizate. Din punct de vedere terapeutic, interesează (pentru fiecare produs luat în parte) următoarele: intensitatea efectului, durata acţiunii, efectele secundare şi toxicitatea, atît în administrarea acută, cît mai ales în cea cronică.

ALDEHIDE CU ACŢIUNE HIPNOTICĂ

Hidratul de cloral [$(CCl_3—CH(OH)_2)$] este printre primele substanţe hipnotice folosite în medicină (1869), care-şi menţine încă valoarea terapeutică. Se prezintă sub formă cristalizată (cristale incolore, transparente cu miros pătrunzător), gust amar şi arzător. Este solubil în apă.

Este iritant al tegumentelor şi al mucoasei digestive. Se absoarbe bine în tubul digestiv. În organism, este metabolizat şi redus în tricloretanol (adevărata substanţă hipnotică), care se transformă în acid tricloracetic, formă sub care este eliminat prin urină.

Cloral hidratul este sedativ în doze mici. După doze mai mari (1—2 g), sedarea apare după 10—15 minute din momentul administrării. După aproximativ o oră, se instalează somnul liniştit, suficient de profund (durează între 6—8 ore) şi din care bolnavul poate fi

Scanned with OKEN Scanner

trezit fără să prezinte somnolenţă sau alte tulburări nervoase. După doze şi mai mari, somnul este mai profund şi cu o durată mai mare. Deprimă hiperreflectivitatea, motiv pentru care este folosit ca anticonvulsivant în tratamentul tetanosului, intoxicaţiei cu stricnină şi eclampsiei. Dozele mari vor fi administrate cu grijă pentru că deprimă centrii bulbari, ceea ce are drept efect deprimarea respiraţiei şi prăbuşirea tensiunii arteriale.

După administrări repetate, se instalează toleranţa. Folosit în doze foarte mari, produce inhibarea totală a sistemului nervos central, asemănătoare clinic cu cea realizată prin narcotice. În nici un caz nu poate fi folosit ca narcotic, pentru că marginea lui de siguranţă (diferenţa dintre doza narcotică şi cea toxică) este foarte mică. Tratamentele de lungă durată afectează rinichiul, ficatul şi miocardul, mai ales dacă în antecedentele bolnavului au existat leziuni ale acestor organe.

Supradozarea hidratului de cloral duce la intoxicaţia acută caracterizată prin: deprimare circulatorie (hipotensiune pînă la şoc), respiratorie (bradipnee, cianoză). Moartea se produce în decurs de 5—7 ore, ca urmare a insuficienţei respiratorii şi circulatorii.

Tratamentul intoxicaţiei acute constă în: spălături gastrice, analeptice respiratorii şi circulatorii; terapie intensivă în cazurile de şoc. Există şi posibilitatea intoxicaţiei cronice cu hidrat de cloral, care este foarte rară. Apare la cei care folosesc doze progresiv crescînde, datorită obişnuinţei care se creează.

Hidratul de cloral este contraindicat în: insuficienţa hepatică şi renală; afecţiuni miocardice; gastrite şi ulcer gastric.

Doza medie zilnică de hidrat de cloral este de 1—3 g pentru efectele sedative cu durată de 6—8 ore. Este iritant digestiv, motiv pentru care se administrează în soluţii diluate şi cu adaus de mucilagiu de gumă arabică, sub formă de poţiune sau de clismă medicamentoasă.

Paraldehida [$(CH_3—CHO)_3$] este un lichid incolor, limpede, cu miros puternic, neplăcut şi gust arzător. Se dizolvă în apă. Se descompune la lumină (trebuie păstrată la întuneric, în sticle ermetic închise).

Se absoarbe foarte bine pe cale digestivă sau parenterală (această din urmă administrare este excepţională. În organism, este metabolizată în ficat în proporţie de 80%, iar 20% se elimină pe cale respiratorie. Mirosul respingător este principalul inconvenient pentru administrarea largă în practica medicală a paraldehidei. După administrarea orală de 3—6 ml, la aproximativ 10—15 minute apare somnul, care durează 4—5 ore.

Este folosită mai mult în serviciile de psihiatrie (la bolnavii cu *delirium tremens* sau boli caracterizate prin excitaţie puternică).

Scanned with OKEN Scanner

Poate fi întrebuinţată, cu succes, pentru combaterea convulsiilor din: tetanos, intoxicaţia cu stricnină, eclampsie, crize epileptice subintrante etc.

Este contraindicată în: bolile bronhopulmonare, insuficienţă hepatică gravă, ulceraţii gastrointestinale.

UREIDE CU LANŢ DESCHIS

Derivaţii acilaţi ai ureei se numesc ureide, şi au efecte inhibitorii asupra sistemului nervos central. Sînt ureide aciclice şi ureide ciclice — derivaţi de acid barbituric.

UREIDE ACICLICE

Bromisovalul (*Bromisoval*). Chimic este α -bromizovalerianiluree, substanţă cristalizată, incoloră şi puţin solubilă în apă. Este hipnotic şi sedativ, cu o toxicitate foarte redusă. Efectul hipnotic apare după 20—40 de minute de la administrare şi durează între 3—4 ore. În mod obişnuit, în practica clinică, este administrat mai ales pentru acţiunea lui sedativă. Nu influenţează respiraţia şi circulaţia şi nu are efecte analgezice.

Este folosit pentru tratamentul stărilor de hiperexcitabilitate nervoasă, urmare a surmenajului fizic şi intelectual sau pentru combaterea insomniei şi indispoziţiei rămase după excesele de alcool, cafea şi tutun.

Este prezentat sub formă de comprimate a 0,30 g de α -bromizovalerianiluree.

Se administrează, de obicei, seara (2 comprimate pentru adult) cu ½ oră înainte de culcare; copiilor pînă la 15 ani, li se administrează ½ comprimat de 1—3 ori pe zi.

UREIDE CICLICE. BARBITURICELE

Alcătuiesc clasa cea mai importantă de substanţe hipnotice, nucleul de bază provenind din condensarea unei molecule de uree cu una de acid malonic, din care rezultă acidul barbituric.

Acidul barbituric ca atare este lipsit de acţiuni hipnotice; aceste efecte apar după înlocuirea cu diferiţi radicali a 2 atomi de hidrogen. Prin înlocuirea şi a unui oxigen cu un atom de sulf, se obţin substanţele denumite tiobarbiturice, folosite ca hipnotice şi narcotice.

Radicalii substituiţi în nucleul acidului barbituric realizează acţiuni diferenţiate ca durată şi intensitate a efectului, iar pentru unele substanţe apar şi unele proprietăţi specifice (de ex. efectul anticonvulsivant al fenobarbitalului).

Scanned with OKEN Scanner

Barbituricele se absorb bine oral, rectal şi parenteral. Pătrunse în sînge, ele sînt legate de proteinele serului în proporţii diferite; o altă parte sînt dizolvate în plasmă.

Din sînge, difuzează în lichidele şi ţesuturile organismului, concentraţiile maxime fiind realizate în ficat şi rinichi, mai puţin în plămîni şi muşchi. În scoarţa cerebrală, se distribuie uniform, şi de aici trec din nou în sînge şi sînt distribuite altor ţesuturi, ceea ce se manifestă clinic prin scăderea acţiunii hipnotice.

Acţiunea sedativă a barbituricelor este în funcţie de metabolizarea în ficat şi de viteza cu care sînt eliminate. Cu cît metabolizarea este mai activă, cu atît acţiunea hipnotică este mai scurtă. Metabolizarea barbituricelor se face prin: hidroxilarea enzimatică în ficat: oxidarea alcoolilor primari şi secundari rezultaţi din prima metabolizare; conjugarea cu acidul glicuronic şi hidroliza inelului acidului barbituric.

În funcţie de cunoştinţele asupra posibilităţilor de metabolizare ale bolnavului respectiv, se vor administra doze mai mici sau mai mari de barbituric. Spre exemplu, în cazul insuficienţei hepatice metabolizările se fac lent, apărînd pericolul de acumulare şi de accidente toxice.

Cînd eliminarea metaboliţilor sau a substanţei nemetabolizate se face lent pe cale renală, apare de asemenea posibilitatea de intoxicaţie acută, mai ales atunci cînd dozele sînt mai mari sau prizele sînt prea frecvente.

Barbituricele deprimă sistemul nervos central în mod diferit, după doză şi calea de administrare. De aceea, observarea atentă clinică a evidenţiat faptul că se pot obţine stadii succesive care încep prin sedare şi merg pînă la narcoză.

Pentru obţinerea sedării în stările de anxietate, tensiune psihică, hipertiroidism, boala hipertonică, boli psihice, doza folosită este de obicei de $^1/_3$ din doza hipnotică.

Luînd în considerare durata de acţiune, barbituricele pot fi grupate după cum urmează:

1. barbiturice cu acţiune de lungă durată (8—10 ore), de ex. fenobarbitalul;
2. barbiturice cu acţiune de durată medie (6—8 ore) — dormitalul;
3. barbiturice cu acţiune de durată scurtă (3 ore) — ciclobarbitalul;
4. barbiturice cu acţiune de foarte scurtă durată (10—12 minute) — hexobarbitalul, tiopentalul.

Unele dintre barbiturice au şi acţiuni anticonvulsivante, folosite în tratamentul epilepsiei, tetanosului, meningoencefalitelor, intoxicaţiei cu stricnină etc.

Toate barbituricele şi în special tiobarbituricele produc narcoză (în mod deosebit cele cu durata de acţiune foarte scurtă). Narcoza durează

Scanned with OKEN Scanner

15—30 de minute şi este utilă pentru intervenţii de scurtă durată (ex. cistoscopie, bronhoscopie etc.).

Barbituricele au şi o acţiune analgezică slabă; în asociere cu analgezicele propriu-zise (de ex. aminofenazona), potenţează efectul acestora.

În doză sedativă şi hipnotică, barbituricele scad temperatura corpului, au efecte reduse asupra măduvei spinării şi influenţează slab respiraţia (asemănătoare respiraţiei din somnul normal). Dozele mari deprimă respiraţia prin scăderea sensibilităţii centrilor bulbari la acţiunea excitantă a CO_2.

Dozele sedative şi hipnotice nu modifică tensiunea arterială şi ritmul cardiac, cantităţile mari produc vasodilataţie şi hipertensiune arterială prin deprimarea centrului vasomotor. Dozele terapeutice nu modifică glicemia şi metabolismul bazal. Barbituricele administrate în doză narcotică scad metabolismul bazal şi produc hiperglicemie. Folosirea îndelungată a acestor substanţe duce la obişnuinţă.

Intoxicaţia acută este produsă accidental sau în scop de sinucidere. Doza toxică este de 5—10 ori mai mare decît doza hipnotică; doza letală este de 15—20 ori mai mare.

Clinica intoxicaţiei se caracterizează prin:

— deprimare centrală (somn profund sau comă) care durează variabil, uneori 2—4 zile; puternică deprimare respiratorie (respiraţia devine superficială, rară şi uneori apare ritmul Cheyne-Stokes); deprimarea puternică a centrilor vasomotori bulbari (hipotensiune, puls rapid şi slab, piele umedă şi cianotică); uneori hipotermie, alteori hipertermie.

Prognosticul intoxicaţiei depinde de cantitatea de substanţă ingerată, de timpul scurs din momentul ingestiei şi pînă la începerea tratamentului, de starea fizică şi eventualele tare organice ale celui intoxicat, de aplicarea corectă a terapiei antidot.

Tratamentul urmăreşte:

— îndepărtarea toxicului din stomac prin spălătură gastrică cu apă caldă (cu condiţia ca substanţa să nu fi fost înghiţită cu mai mult de 3 ore înainte);

— administrarea de oxigen pe sondă nazală şi aspirarea secreţiilor bronşice.

Şocul va fi combătut cu: soluţii macromoleculare (Dextran), soluţii glucozate, hiper- sau izotonice; soluţii de clorură de sodiu (2—3 l în 24 de ore); hormoni glucocorticoizi (hemisuccinat de hidrocortizon intravenos 400—600 mg în 24 de ore) şi tonice cardiace intravenos (Lanatosid C).

Sînt contraindicate analepticele sau alte stimulente ale sistemului nervos central.

Este foarte important să se asigure o diureză abundentă.

Scanned with OKEN Scanner

În tratamentul intoxicației acute, micile îngrijiri medicale capătă o valoare indiscutabilă (la intoxicatul în comă, evacuarea vezicii urinare, clisme evacuatoare, mobilizarea permanentă sînt măsuri foarte prețioase).

Barbituricele au proprietăți și efecte clinice asemănătoare.

Fenobarbitalul (Luminal, Gardenal) sau acidul etilfenilmalonilureе. În doză mică — 0,05—0,10 g este sedativ, iar în doză de 0,10—0,20 g este hipnotic de lungă durată. Posedă și o acțiune anticonvulsivantă, ceea ce îl indică în tratamentul epilepsiei, tetanosului, convulsiilor copilului mic, psihoze, *delirium tremens*, intoxicația cu stricnină, boala hipertonică sau pentru tratamentul dezintoxicării eufomanilor morfinici.

Administrarea fenobarbitalului este contraindicată la bolnavii în precomă sau comă (se pierde controlul clinic al acestora), în insuficiența renală și hepatică acută, în insuficiența cardiopulmonară și la diabetici.

Doza sedativă pentru adult și pe zi este de 6 comprimate a 0,015 g; ca hipnotic este administrat seara (un comprimat de 0,10 g/zi, iar la bolnavii agitați 0,10 g de 3 ori pe zi). În intoxicația cu stricnină și în tetanos, se injectează intramuscular 3 fiole din soluția 10% de fenobarbital.

Doza maximă unică este de 0,30 g; doza maximă pentru 24 de ore este de 0,60 g (la adult).

Doza orală pentru copil este de 6 mg/kilocorp și pe zi în 3 prize; ca anticonvulsivant, se administrează 3—5 mg/zi/kilocorp intramuscular. Nu se injectează intravenos.

Este prezentat sub formă de comprimate de 0,10 g și de 0,015 g și de fiole, care conțin soluție injectabilă 10% în propilenglicol.

Ciclobarbitalul (Cyclobarbitalum), acidul 5-ciclohexenil-5-etilbarbituric, este sedativ și hipnotic, cu durată de acțiune medie (de 2—3 ore).

Este indicat în: insomnie, hiperexcitabilitate nervoasă, hipertiroidism, boală hipertonică și *delirium tremens*.

Nu se administrează bolnavilor în precomă sau comatoși, celor cu insuficiență hepatică și renală gravă, cît și la cei cu intoleranță la barbiturice.

Este folosit mai ales pentru inducerea somnului, doza pentru adult fiind de 0,20 g (1 comprimat) seara, înainte de culcare; ca sedativ se recomandă $^1/_2$ comprimat de 2 ori pe zi.

La copilul peste 5 ani, se administrează ca hipnotic $^1/_4$—$^3/_4$ comprimat seara, înainte de culcare.

Este prezentat sub formă de comprimate de 0,200 g.

Amobarbitalul (*Dormital*) este sedativ și hipnotic, cu o durată de acțiune de 6—8 ore. Este foarte folosit, deoarece după 30—60 de minute de la administrare se instalează un somn liniștit și de durată. Trezirea se

face uşor. Are aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii ca şi ciclobarbitalul. Ca sedativ, la adult, se administrează $^1/_4$—$^1/_2$ comprimat, o dată sau de 2—3 ori pe zi; ca hipnotic, 1—2 comprimate pe zi.

Este prezentat sub formă de comprimate a 0,10 g.

Din datele expuse, pentru practica clinică este necesar să se respecte anumite reguli, care capătă un caracter obligatoriu:

— În situaţia în care somnul nu se instalează, dar ulterior se desfăşoară normal, se folosesc barbiturice cu acţiune imediată (care induc somnul) şi de scurtă durată (de ex. Ciclobarbital).

— În cazul în care somnul se instalează, însă bolnavul se trezeşte în timpul nopţii, vor fi folosite barbiturice cu acţiune prelungită (de ex. Fenobarbital) sau cu acţiune medie (Dormital).

— Hipnoticele cu acţiune prelungită trebuie să fie administrate cu prudenţă la cei care efectuează activităţi bazate pe o atenţie deosebită (mecanici, şoferi, mînuitori de instalaţii de precizie). Aceştia vor beneficia de hipnoticele cu durată scurtă sau medie de acţiune.

— O atenţie deosebită trebuie acordată bolnavilor cu tulburări nervoase cronice şi care folosesc în mod curent barbituricele. Acestora li se vor administra tratamente alternante pentru a evita obişnuinţa sau accidentele toxice.

— Hipnoticele se vor administra seara, în apropierea somnului (de ex. Ciclobarbitalul se va administra cu 15—20 de minute înainte). Se recomandă să fie administrate pe stomacul gol, pentru o absorbţie mai rapidă.

— Dozele de tip hipnotic vor fi individualizate; dacă după un anumit timp nu se obţin rezultatele scontate, terapia se va suprima.

— Cura cu medicamente barbiturice va fi făcută după efectuarea unor controale amănunţite hepatice, renale, cardiovasculare (clinice şi de laborator), în scopul de a se evita accidentele toxice. În nici un caz acest tip de medicamente nu va fi folosit în cursul insuficienţelor hepatorenale sau cardiovasculare.

SEDATIVE

Sedativele sînt substanţe care, în doze terapeutice medii, scad excitabilitatea crescută a sistemului nervos central, realizînd liniştirea psihică.

Dozele mari produc inhibarea sistemului nervos central; după dozele foarte mari, deprimarea puternică este de regulă, mergînd uneori pînă la comă. Este de menţionat faptul că şi hipnoticele, în doze mici, au acţiuni sedative.

Grupa substanţelor sedative este complexă şi include bromurile şi unele droguri vegetale (de ex. valeriana şi pasiflora).

Scanned with OKEN Scanner

Bromurile sînt săruri ale acidului bromhidric (HBr) cu sodiu, potasiu, calciu, stronţiu, litiu şi amoniu.

Practic, toate bromurile acţionează asemănător, diferenţele calitative fiind de obicei neînsemnate.

În doza terapeutică, produc echilibrarea dintre excitaţia şi inhibiţia corticală; în doză crescută, potenţează inhibiţia corticală.

Echilibrarea proceselor de inhibiţie şi excitaţie duce la somn; trezirea se face uneori greoi, cu somnolenţă şi confuzie.

Mecanismul de acţiune se datoreşte faptului că bromurile înlocuiesc ionul de clor din lichidul intercelular. Pe baza acestor considerente se poate dirija intensitatea activităţii lor: cînd se urmăreşte ca efectul sedativ să fie puternic, se reduc clorurile din alimentaţie. În supradozări, se administrează regimuri hiperclorurate pentru eliminarea ionului de brom în exces.

Bromurile sînt absorbite repede (ca şi clorurile) prin mucoasa tubului digestiv. Eliminarea lor se face prin căile urinare, într-un ritm deosebit de lent (20—30 zile), fapt care creează posibilitatea acumulării, urmată de fenomene toxice. Ajunse în sînge, bromurile se răspîndesc uniform în lichidele extracelulare.

Practic, nu există intoxicaţie acută datorită faptului că bromurile produc intense tulburări digestive: greţuri şi vărsături. În schimb, intoxicaţia cronică (bromismul) este foarte frecventă. Tabloul clinic al intoxicaţiei cronice este dominat de tulburările sistemului nervos central şi de reacţiile ţesuturilor la locul de eliminare. Starea generală a bolnavului este alterată: somnolenţă, ameţeli, reducerea capacităţii intelectuale, dezorientare, iritabilitate, tremurături ale mîinilor, mers nesigur, greutate în vorbire, diminuarea sensibilităţii şi a reflexelor mergînd pînă la comă. Pe tegumente, se observă erupţii acneiforme; mucoasele se congestionează (conjunctivită, rinită, faringită, traheobronşită); se constată tulburări gastrointestinale (anorexie, limbă saburală, epigastralgii, constipaţie, greţuri şi vărsături).

Tratamentul intoxicaţiei cronice cu bromuri constă în administrarea de clorură de sodiu (10—15 g/zi) concomitent cu suprimarea bromurilor şi asigurarea unei bune diureze prin administrări de lichide pe cale parenterală; o alimentaţie consistentă este absolut necesară (în caz de necooperare dintre personalul medical şi bolnav, se recomandă ca aceasta să fie administrată pe sondă).

Indicaţia majoră a bromurilor se bazează pe efectul lor sedativ, pentru reducerea anxietăţii, a stărilor de indispoziţie, a iritabilităţii din hipertiroidii sau din diferite nevroze. Doza sedativă pentru adult este de 2—4 g/zi, sub formă de poţiune, durata tratamentului nedepăşind 2—3 săptămîni (în caz contrar se produc acumulări şi intoxicaţie).

Scanned with OKEN Scanner

Bromsedin (polibrom efervescent) este prezentat sub formă de granule care cuprind bromurile de sodiu, potasiu şi de amoniu, înglobate într-un excipient efervescent. Este un bun sedativ al sistemului nervos central, indicat în: insomnie, stări de excitaţie, nevroze, tulburări nervoase de climacteriu.

Se administrează de 2—3 ori pe zi cîte o linguriţă de granule solubilizate în ½ pahar de apă, de obicei după mese pentru a micşora acţiunea iritantă asupra mucoasei gastrice.

Bromura de calciu, soluţie apoasă 10% de calciu bromat (0,1 g/ml). Este un echilibrant bun al proceselor corticale de excitaţie şi inhibiţie, datorită punerii în libertate a ionilor de brom şi de calciu. Este folosită cu succes în stările de excitaţie nervoasă, dermatoze pruriginoase, accidente serice (boala serului), spasmofilie, tetanie, tulburări de climacteriu, boală hipertonică, gastroenterocolite acute. Nu se administrează bolnavilor cu sensibilitate la brom, în insuficienţa renală acută, la cei cu dermatite diverse. Doza pentru adult este 1—2 g (1—2 fiole a 10 ml soluţie 10%), pe cale venoasă. Nu se administrează la copii.

Sulfatul de magneziu, administrat parenteral, are efecte deprimante asupra sistemului nervos central datorită ionului de Mg, care acţionează probabil prin deplasarea ionului de calciu (fapt demonstrat prin efectele favorabile ale terapiei calcice în deprimările nervoase mari prin sulfat de magneziu).

Trebuie mînuit cu prudenţă pentru că prin supradozare (de ex. injectat intravenos repede şi în cantităţi mari), produce o puternică deprimare centrală şi în special respiratorie.

Se foloseşte pentru sedarea convulsiilor, ca hipotensiv sau în tratamentul tetanosului. Se administrează intravenos, foarte lent, soluţia de sulfat de Mg 25%, doza pentru o dată variind între 5 şi 20 ml. În caz de supradozare, se recomandă să se injecteze intravenos clorură de calciu.

Sedative de origine vegetală. Din anumite plante: *Valeriana officinalis, Passiflora incarnata, Crategus,* se extrag principii cu acţiune sedativă, folosiţi ca extracte sau tincturi. Acţiunea lor este mai slabă decît a altor sedative, dar este utilă în asociere cu alte medicamente cu efect cortical similar.

Din valeriană se foloseşte rădăcina, din care se extrag principiile active sub formă de esteri ai acidului izovalerianic. Este un bun sedativ cortical (potenţează inhibiţia, concomitent cu o acţiune antispastică).

Se administrează ca *tinctură de valeriană,* cîte XX de picături de mai multe ori pe zi, în nevroze, nervozitate sau alte disfuncţii vegetative.

Extraveral (Valenal) este prezentat sub formă de comprimate, care conţin: extracte de valeriană, extract de crategus şi fenobarbital. Doza sedativă pentru adult este de 2—3 comprimate pe zi, de administrat

Scanned with OKEN Scanner

seara cu 1/2 oră înainte de culcare. Se recomandă a nu fi folosit în insuficienţa hepatică şi renală gravă.

Scopolamina (l-hioscina), alcaloid din *Hiosciamus niger*, este înrudită chimic cu atropina. Are efecte terapeutice complexe, exceptînd pe cele sedative, ceea ce face ca prezentarea amănunţită a substanţei să se facă la grupul parasimpatoliticelor.

* * *

Din datele de farmacologie a sedativelor, decurg unele observaţii de ordin clinic, care trebuie respectate în mod obligatoriu.

— Vor fi administrate bolnavului numai după stabilirea precisă a diagnosticului, deoarece nu sînt utile în orice fel de hiperexcitabilitate (de ex. agitaţia celui care prezintă o colică sau a bolnavului cu o afecţiune pruriginoasă rebelă).

— Este de recomandat ca bromurile să fie administrate, în mod special, acolo unde situaţia impune o sedare cronică; în asemenea tablouri clinice, hipnoticele folosite în scop sedativ nu sînt de recomandat.

— Vor fi luate în considerare tulburările digestive cauzate de bromuri. Pentru aceasta este necesar ca administrarea lor să se facă sub formă de poţiuni sau siropuri. Nu vor fi prescrise în pachete întrucît sînt substanţe higroscopice.

— Nu se vor recomanda bolnavilor cu tuberculoză activă, datorită efectului lor congestionant (ca şi iodurile); pot să producă fenomene adverse la bolnavii cu mari deperdiţii hidrominerale (diaree, vărsături etc.) sau cu insuficienţă renală acută.

NEUROLEPTICE ŞI TRANCHILIZANTE

Aceste medicamente au fost introduse recent în terapie, în scopul de a se acţiona în sfera psihică, fapt pentru care au fost denumite substanţe „psihotrope". Acţiunea lor „tranchilizantă" nu este însoţită, în mod obişnuit, de deprimare generală sau somnolenţă; dacă totuşi apar aceste tulburări, intensitatea lor este slabă.

NEUROLEPTICELE (TRANCHILIZANTELE MAJORE)

Sînt medicamente psihotrope, caracterizate printr-o acţiune sedativă centrală, care ameliorează stările psihice acute sau cronice. Ele deprimă sistemul nervos şi pontenţează anestezicele, analgezicele, hipnoticele şi anticonvulsivantele. Efectele secundare se datorează atît acţiunii centrale, cît şi acţiunii periferice. Neurolepticele acţionează în sens deprimant asupra simpaticului, realizînd prevalenţa acţiunii parasimpati-

Scanned with OKEN Scanner

cului, tradusă prin manifestări clinice evidente: hipotensiune, bradicardie, scăderea temperaturii etc.

Neurolepticele produc liniştirea psihică a bolnavului, scăderea anxietăţii şi indiferenţă faţă de mediul exterior. Somnolenţa se instalează numai în doze mari. Efecte favorabile deosebite sînt înregistrate în cursul tratamentului schizofreniei, prin scăderea excitaţiei bolnavului şi atenuarea unor dereglări de comportament.

Rezultate terapeutice favorabile se înregistrează numai după tratamente de o durată de $1^1/_2$—2 luni şi cu posologii bine individualizate; se preferă administrarea de doze mari la începutul curei, urmate de doze de întreţinere.

Mecanismul de acţiune nu este suficient de bine cunoscut. Se pare că ele intervin în metabolismul mediatorilor chimici din sistemul nervos central sau produc inactivarea acestora; este posibil să acţioneze şi prin deprimarea hipotalamusului şi a sistemului reticulat activator, elemente importante de integrare ale creierului.

Cu toate că au un indice terapeutic bun, neurolepticele sînt greu de mînuit, fapt demonstrat de numeroasele fenomene adverse, înregistrate mai ales după dozele foarte mari administrate psihoticilor.

Principalele grupe de substanţe neuroleptice aparţin: derivaţilor de fenotiazină, unor derivaţi butirofenonici şi alcaloizilor din *Rauwolfia*.

DERIVAŢII DE FENOTIAZINĂ

Sînt neuroleptice antipsihotice, valoroase în practica clinică, în special pentru tratamentul schizofreniei, probabil datorită acţiunii lor asupra sistemului reticulat ascendent şi scăderii impulsurilor aferente care ajung la scoarţă.

Fenotiazinele au şi alte proprietăţi, de care trebuie să se ţină seama în practica medicală curentă:

— sînt medicamente antivomitive şi hipotermizante, datorită acţiunii deprimante asupra sistemului nervos central şi vasodilataţiei periferice;

— potenţează alte medicamente deprimante ale sistemului nervos central, folosite uneori în preanestezie sau în asociere cu analgezice sau hipnotice;

— acţionează puternic asupra sistemului nervos vegetativ, blocînd efectele alfa-adrenergice şi potenţînd uşor efectele beta-adrenergice (prin aceasta se explică hipotensiunea).

Fenotiazinele se absorb lent şi total din tubul digestiv, fapt care explică apariţia efectelor după numai cîteva ore de la administrarea orală. Eliminarea lor din organism se face greu (pot fi decelate în urină şi după cîteva luni de la administrare).

Scanned with OKEN Scanner

— Produc şi unele reacţii adverse: somnolenţă, iar ca urmare a supradozărilor din tratamentele bolilor psihotice, fenomene de depresiune.

— Hipotensiunea posturală este un incident neplăcut, care apare de obicei la începutul tratamentului şi în special după administrarea lor parenterală.

— Uneori apare icterul medicamentos (prin colestază), care evoluează favorabil după oprirea medicaţiei; alteori s-au observat agranulocitoze.

— Fenotiazinele sînt sensibilizante pentru bolnav şi pentru personalul de îngrijire, care poate face anumite dermite de contact.

Tratamentul fenomenelor adverse generate de fenotiazine constă în suprimarea medicamentului incriminat şi aplicarea unui tratament medicamentos simptomatic.

Clorpromazina (*Clordelazin*) este unul dintre neurolepticele cu largă folosire, fiind considerat ca un tranchilizant de bună calitate. Este deconectant neuroganglionar şi sedativ antipsihotic la bolnavii agitaţi (agitaţii psihomotorii, schizofrenici). După doze obişnuite, se pot înregistra alterări ale conştienţei, ale activităţii fizice şi psihice. Potenţează efectele deprimantelor sistemului nervos central (hipnotice, narcotice, analgezice, anticonvulsivante), motive pentru care este util în psihiatrie şi anesteziologie. Datorită efectelor lui deprimante asupra sistemului nervos central, Clordelazin este un bun anticonvulsivant, antiemetic, hipotermizant şi hipotensiv. Reduce consumul de oxigen al organismului.

Mecanismul de acţiune este complex; se exercită asupra substanţei reticulate din trunchiul cerebral prin scăderea activităţii acesteia pe cale nervoasă sau umorală şi prin reducerea aferenţelor sinocarotidiene şi vagale.

Este indicat în tratamentele psihiatrice: schizofrenie, manie acută sau psihoze maniacale, stări confuzionale, demenţă senilă; în tratamentul nevrozelor vegetative; în edemul de laringe şi spasmele glotice; este util în tratamentul eclampsiei, hipertensiunii gravidice, cît şi în unele afecţiuni pruriginoase. Reacţiile adverse, pe care personalul de îngrijire trebuie să le cunoască, sînt: fenomene de sensibilizare (erupţii, prurit); hipotensiune, mai ales în ortostatism; uşoară deprimare a seriei leucocitare (leucopenie); hipotermie; tulburări digestive (anorexie, iritaţii gastrice, atonie intestinală şi constipaţie). După tratamente îndelungate, poate apărea icterul toxic medicamentos prin colestază.

După supradozări apar: somnolenţă, adinamie şi, uneori, tulburări de tip parkinsonian.

Clordelazin este contraindicat în terapia unor come (hepatică, barbiturică, etilică sau prin opiacee), în boli cu leucopenie marcată, precum şi la hipotensivi.

Scanned with OKEN Scanner

Este prezentat sub formă de drajeuri şi fiole a 0,025 g substanţă activă.

Pentru tratamentul bolnavilor psihotici, anxioşi, negativişti, doza zilnică variază între 0,150—0,500 g, doză care poate fi crescută pînă la 0,600 g/zi. De obicei, tratamentul se începe prin administrarea parenterală a produsului; dacă tulburările clinice se ameliorează, după 7—10 zile fiolele vor fi înlocuite treptat cu drajeuri.

Pentru bolnavii nepsihotici, în afecţiunile psihosomatice, se recomandă o doză zilnică între 0,025—0,075 g (1—3 drajeuri sau fiole), oral sau intramuscular.

La copilul pînă la 5 ani, se administrează 1 mg substanţă activă pe kilocorp/zi; peste 5 ani, doza va fi de $^1/_2$—$^1/_3$ din doza adultului.

Levomepromazina (Nozinan) este un neuroleptic cu acţiune superioară clorpromazinei în stările de psihoză acută sau subacută. Ea este superioară tuturor fenotiazinelor în tratamentul depresiunilor psihice. Potenţează eficient anestezicele, barbituricele, curarizantele şi are o puternică influenţă asupra sistemului nervos vegetativ (puternic simpatolitic).

Indicaţiile majore ale levomepromazinei sînt: stările de anxietate, depresiunile nevrotice, melancolia delirantă şi anxioasă şi schizofrenia cu stări anxioase (în această boală s-au obţinut dispariţia agitaţiei şi normalizarea somnului). Levomepromazina este folosită cu bune rezultate în psihozele senile. Dozele mici („Minozinan") sînt folosite în tratamentul agitaţiei psihomotorii a copilului şi a nevrozelor infantile.

Nu se va administra în cursul comei barbiturice şi etilice şi nu va fi asociată cu medicaţia hipotensivă. Efectele secundare sînt minore şi de slabă intensitate: somnolenţă şi ameţeli (pot fi prevenite prin menţinerea bolnavului la pat după ce a ingerat prima priză).

Tratamentul trebuie să fie strict individualizat. De obicei, se începe cu doze mici şi prin tatonare, stabilind în acest fel doza eficientă.

Doza zilnică variază între 0,075 şi 0,10 g (3—4 comprimate) pentru nevrotici şi 0,150 şi 0,250 g (6—10 comprimate) pentru tratamentul afecţiunilor psihotice. Administrarea dozelor mari de medicament se face numai în spital şi sub control medical atent. Doza pentru copil este de $^1/_4$ mg/kilocorp şi pe zi.

Este prezentat sub formă de comprimate de 0,025 g şi comprimate de 0,002 g (Minozinan); fiolele de 1 ml conţin 0,025 g substanţă activă.

Prometazina (*Romergan*) este un sedativ slab, motiv pentru care este folosit, de obicei, în asociere cu alte neuroleptice pentru potenţarea efectului sedativ şi hipnotic al acestora, cît şi pentru combaterea efectelor extrapiramidale şi vegetative.

Romergan posedă şi alte acţiuni: antihistaminică, antiemetică şi antipruriginoasă.

Scanned with OKEN Scanner

Este indicat în tratamentul afecțiunilor alergice (a se vedea capitolul antihistaminice).

Nu se administrează în: stări depresive, epilepsie, insuficiență hepatică și renală gravă și în sensibilizare la medicament.

Prezintă inconvenientul că, uneori, chiar după doze mici, produce oboseală, somnolență și diminuarea capacității de atenție, fiind contraindicat pentru tratamente ambulatorii și în special la conducătorii de autovehicule.

Există, alteori, răspunsuri paradoxale, traduse prin fenomene de hiperexcitabilitate nervoasă (convulsii), motiv de întrerupere a tratamentului.

Este prezentat sub formă de drajeuri de 0,030 g și fiole conținînd o soluție injectabilă 2,5% (50 mg pe fiolă), cît și sub formă de sirop pentru adulți și copii.

Doza pentru adult este de 2—4 drajeuri pe zi, repartizată în mai multe prize sau 1—2 fiole pe zi, administrate intramuscular profund.

Tratamentul se face întotdeauna sub supraveghere medicală.

Tioridazin (Melleril) este un derivat de fenotiazină, avînd un nucleu piperidinic în catena laterală.

Este un bun sedativ și anxiolitic și este bine tolerat. Poate fi folosit, în doze obișnuite, în tratamentul ambulator al schizofreniei.

Indicațiile sînt relativ aceleași cu acelea ale clorpromazinei. Este folosită, în mod special, pentru tratamentul stărilor de agitație psihomotorie ale copiilor și bătrînilor, sechelele psihotice ale meningoencefalitelor și în terapia stărilor nevrotice reactive.

Are aceleași contraindicații și efecte adverse ca și clorpromazina, cu deosebirea că efectele secundare sînt mult mai reduse.

Este prezentată sub formă de drajeuri de 0,050 g (forte) și 0,005 g (mite).

În terapia bolilor psihotice, dozele medii utile sînt între 0,2 și 0,8 g, mergînd pînă la 1 g — 1,2 g — 1,6 g/zi. Totuși, se consideră că doza de peste 1 g/zi este inutilă. Pentru tratamentele ambulatorii, doza este cuprinsă între 0,05 și 0,150 g/zi. Pentru copil, doza este de 1—2 mg/kilocorp/zi, putînd fi crescută de încă 2—3 ori în stări psihotice.

Trifluoperazina (Stelazine) este un neuroleptic fenotiazinic cu indicații terapeutice în următoarele boli:

— psihozele de tip schizoid, în care domină apatia. Poate fi administrat și în tratamente ambulatorii de întreținere;

— tulburările psihice reactive și tulburările nevrotice din cadrul afecțiunilor somatice;

— tulburările emoționale și neurovegetative ale copiilor.

Scanned with OKEN Scanner

Are aceleaşi contraindicaţii ca şi clorpromazina (cardiopatii decompensate, afecţiuni hepatice şi renale grave, stări depresive, stări comatoase).

Dintre fenomenele adverse, cel mai frecvent înregistrat este insomnia; alteori, s-au semnalat alergii cutanate şi uneori icter.

Pentru tratamentul antipsihotic, doza orală este de 0,010—0,060 g în 24 de ore; parenteral este de 0,005—0,020 g în 24 de ore.

Este prezentată sub formă de drajeuri de 0,005 g şi fiole de 0,001—0,005 şi 0,01 g, pentru administrarea intramusculară.

Trifluometilperfenazina (Lyogen) este un neuroleptic fenotiazinic, cu o activitate de 25 de ori mai puternică decît a clorpromazinei.

Este folosit pentru tratamentul schizofreniei, fără să provoace oboseala caracteristică altor substanţe. Datorită acţiunii rapide, permite reintegrarea mai urgentă a schizofrenicului în societate. Tratamentul schizofreniei rămîne indicaţia lui cea mai importantă.

Concentraţiile sînt asemănătoare celorlalte fenotiazine. Frecvent apar fenomene adverse — atonii — care justifică folosirea medicamentelor antiparkinsoniene (Diparcol), asociate cu vitaminele B_1 şi B_6.

Insomnia nocturnă, observată frecvent, se combate cu un neuroleptic sedativ *Tioridazin*).

Se prezintă sub formă de comprimate de 0,25—1 mg şi 5 mg (mai ales pentru tratamentul stărilor psihotice) sau de soluţie, care conţine 0,25 mg/8 picături.

Ca tranchilizant (în nevroze), se administrează 1—2 mg/zi; pentru tratamentul psihozelor, doza este de 3—6 mg/zi; după obţinerea primelor rezultate clinice, doza se reduce la 2—3 mg/zi (doză de întreţinere). De obicei, tratamentul este asociat cu medicamente antiparkinsoniene şi neuroleptice sedative. Nu se administrează seara pentru că produce insomnie.

Majeptil, este un neuroleptic, derivat fenotiazinic cu efecte antipsihotice şi în plus cu o acţiune antiemetică de 40 de ori mai mare decît a clorpromazinei. Este un antipsihotic mai slab decît clorpromazina.

DERIVAŢI BUTIROFENONICI

Haloperidol, neuroleptic major, este întrebuinţat ca sedativ în stările de agitaţie psihomotorie, cu efecte antihalucinogene (manii, stări de confuzie mentală, *delirium tremens*).

Este larg folosit în psihozele paranoide acute şi cronice, în schizofrenia paranoidă, în stările de agitaţie ale epilepticilor şi arterioscleroşilor. În bolile în care anxietatea domină tabloul clinic, se recomandă asocierea cu levomepromazina. Contraindicaţiile sînt asemănătoare cu

Scanned with OKEN Scanner

acelea ale clorpromazinei, adăugîndu-se afecţiunile neurologice însoţite de pareze spastice.

La începutul tratamentului, poate produce somnolenţă, care ulterior este înlocuită cu insomnie şi nelinişte (uneori apreciabilă).

Este prezentat în fiole de 1 ml, care conţin 2 mg sau 5 mg/ml sau sub formă de soluţie 2% (10 picături = 1 mg).

Dozele folosite pe cale orală variază între 2 şi 15 mg în 24 de ore; pot fi crescute în anumite situaţii pînă la 30 mg, doză care nu poate fi depăşită.

În stări de manie sau confuzii, se administrează intramuscular în doză sub 25 mg pentru 24 ore şi intravenos (numai 2,5—5 mg pentru 24 de ore).

ALCALOIZII DIN RAUWOLFIA SERPENTINA

Rezerpina este sedativ, antipsihotic şi hipotensiv, probabil prin acţiune directă asupra scoarţei cerebrale şi asupra sistemului nervos vegetativ, scăzînd (în special) tonusul vegetativ simpatic central şi periferic. Sub acţiunea rezerpinei este redusă cantitatea de serotonină şi noradrenalină din creier.

Efectul se instalează lent, în ore, dacă este administrată pe cale parenterală în doză de 2,5—5 mg/zi, sau în cîteva zile dacă este administrată oral.

Hiposerpil este un bun sedativ central şi hipotensor de lungă durată.

În principal, este folosit în boala hipertonică (mai ales în stadiul neurogen), în tulburările nervoase de climacteriu, hiperexcitabilitatea nervoasă şi ca tratament adjuvant în agitaţiile maniacale.

Nu se administrează în stări de depresiune psihică, boala ulceroasă, epilepsie şi parkinsonism.

Personalul medical este obligat să înregistreze atent fenomenele adverse: senzaţia de greutate în membrele inferioare, greaţă, diaree, ameţeli, tulburări care scad cu timpul. Administrat timp îndelungat, conduce la stări depresive, psihotice şi reactivări ale bolii ulceroase, situaţii în care suspendarea tratamentului devine obligatorie.

Este prezentat în comprimate de 0,25 mg (alcaloid pur cristalizat).

Se administrează, la adult, în doză de 2—4 comprimate/zi, repartizate în 2—4 prize. Pentru copii, între 3—15 ani, doza este de $^1/_2$—$1^1/_2$ comprimat/zi, în 1—3 prize.

Raunervil este o soluţie injectabilă de rezerpină 0,25% (2,5 mg/ml) prezentată în fiole de 1 ml. La adult, se administrează 1—4 fiole/zi, în funcţie de toleranţa individuală, iar la copii, 0,01—0,05 mg/kilocorp/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Hipazin (Adelphan) se prezintă sub formă de comprimate care conţin alcaloizi din *Rauwolfia* şi dihidrazinoftalazină, fiind folosit pentru acţiunea lui sedativă şi hipotensoare.

Se începe cu o doză iniţială de 1/2—1 comprimat de 2—3 ori/zi, după mesele principale; ulterior, doza va fi crescută la 2—3 comprimate de 2—3 ori/zi, timp de 3—4 săptămîni, scăzîndu-se apoi la doza de întreţinere de 1—3 comprimate pe zi.

TRANCHILIZANTELE (ANXIOLITICELE)

Sînt deprimante ale sistemului nervos central care reduc tensiunea psihică şi anxietatea, realizînd calmarea bolnavului, fără efecte hipnotice.

Aceste substanţe mai posedă şi alte acţiuni: potenţează unele substanţe deprimante centrale (narcotice, sedative, analgetice); au acţiune hipotensivă şi sînt relaxante musculare.

Tranchilizantele acţionează subcortical, asupra hipotalamusului şi asupra substanţei reticulate.

Numărul lor este mare, dar principalele efecte terapeutice sînt sensibil asemănătoare.

Meprobamatul (Carbaxin) este un medicament liniştitor, cu durată medie de acţiune (6 ore), care reduce anxietatea şi durerea, concomitent cu relaxarea spasmului muscular.

Este indicat tratamentul distoniei neurovegetative (anxietate, hiperexcitabilitate nervoasă, insomnie), în tulburările nervoase de climacteriu şi ca adjuvant în tratamentul bolii hipertensive, bolii ulceroase şi hipertiroidiei.

Va fi administrat cu prudenţă, iar personalul medical va supraveghea bolnavul pentru că uneori pot apărea greţuri, vărsături şi reacţii anafilactice. În caz de supradozare, produce somnolenţă pînă la comă.

Este prezentat sub formă de comprimate de 0,400 g, doza pentru adult fiind de 1—3 comprimate/zi. Va fi ingerat după mesele principale şi ultimul comprimat va fi administrat înainte de culcare. Dacă în cursul zilei apare somnolenţă, se va reduce doza. Folosirea timp îndelungat dezvoltă toleranţă şi dependenţă.

Clordiazepoxid (*Napoton*) este tranchilizant şi relaxant muscular, cu durată de acţiune mai mare de 8 ore. Este indicat mai ales ca anxiolitic: diminuă iritabilitatea şi agresivitatea. Nu are efecte hipnotice şi nu scade activitatea intelectuală; are acţiune deprimantă motorie centrală şi anticonvulsivantă.

Este absolut contraindicat în insuficienţa hepatică şi renală gravă. La oameni vîrstnici, produce uneori somnolenţă; greaţa, constipaţia şi eritemele sînt rare.

Scanned with OKEN Scanner

Este prezentat în drajeuri de 0,010 g sau 0,005 g şi fiole de 2 ml a 0,01 g. Doza pentru adult este de 0,020—0,040 g (2—4 drajeuri a 0,010 g). La persoanele vîrstnice şi debilitate fizic, doza zilnică va fi 0,005—0,010 g (1—2 drajeuri a 0,005 g). Pentru copil, doza de început este de 0,005—0,010 g/zi (1—2 drajeuri a 0,005 g).

Diazepam (Valium) are efecte asemănătoare cu Napoton. Este un bun tranchilizant cu durată scurtă, relaxant muscular şi stabilizator neurovegetativ.

Se administrează la adult în: stări anxioase, tulburări de caracter, insomnii psihogene; la copii în stări de instabilitate psihică, anorexie, nevroze anxioase cu fobii. Este folosit în cura de dezintoxicare alcoolică (acei care folosesc Diazepam nu vor consuma alcool).

Potenţează efectul neurolepticelor, hipnoticelor şi analgeticelor. În raport cu sensibilitatea individuală, pot apărea unele tulburări: somnolenţă, perturbări ale motilităţii şi hipertensiune arterială.

La întreruperea bruscă a tratamentului de lungă durată, poate da fenomene de abstinenţă.

Este prezentat sub formă de comprimate de 0,010 g şi 0,002 g şi fiole de 2 ml a 0,01 g.

Doza pentru adult este de 0,010 g/zi. În psihiatrie, doza de atac este de 0,020—0,040 g/zi şi cea de întreţinere de 0,015—0,020 g/zi. Se recomandă ca doza zilnică să fie fracţionată în 2—3 prize. Tratamentele cu doza de 0,010 g se vor face numai în spitale şi sub controlul medical. În bolile convulsivante, tetanos, se obţin rezultate bune cu produsul injectabil.

Hidroxizina (Atarax) este un tranchilizant cu acţiune slabă. Este şi uşor antispastic. Se administrează oral, în doze de 0,025—0,100 g de 3—4 ori/zi. În caz de urgenţă, se injectează intramuscular sau intravenos.

ANTICONVULSIVANTE

Sînt medicamente simptomatice, care combat convulsiile de diferite origini: atît pe cele experimentale (pe animal), produse prin diferiţi excitanţi ai sistemului nervos central: pentetrazol, stricnină, cît şi pe cele din patologia umană, fiind deosebit de active în tratamentul epilepsiei.

Mecanismul de acţiune al anticonvulsivantelor nu este bine cunoscut. Poate fi însă explicat prin: a) împiedicarea descărcării excesive de impulsuri din focarul epileptogen cortical; b) împiedicarea creierului de a răspunde la stimulii generatori de accese convulsive.

O substanţă antiepileptică ideală trebuie să îndeplinească anumite condiţii: să aibă o durată de acţiune lungă şi să nu împiedice bolnavul de la activitatea normală; să fie bine tolerat (lipsit de acţiuni secun-

Scanned with OKEN Scanner

dare), deoarece durata tratamentului este mare (ani de zile) şi să fie activă în oprirea acceselor din diferitele tipuri de epilepsie.

Substanţele anticonvulsivante fac parte din diferite grupări chimice, după cum urmează:

Barbituricele anticonvulsivante au proprietatea de a opri convulsiile din epilepsie, eclampsie şi accidentele vasculare.

Fenobarbitalul (descris la substanţele hipnotice) acţionează în tratamentul epilepsiei în marele rău epileptic (crizele se răresc, starea generală se ameliorează). Doza pentru 24 de ore la adult este de 0,10—0,20 g/zi, pe cale orală. Poate fi administrat în cure îndelungate, iar întreruperea tratamentului se face progresiv pentru a nu expune bolnavul la accidente severe (crize epileptice subintrante).

Anticonvulsivante derivate de piramidindionă. Primidona (Mysolin) este un anticonvulsivant eficace în accesul epileptic major şi în epilepsia psihomotorie. La greutatea echivalentă, este mai activ decît fenobarbitalul.

Este prezentat în comprimate de 0,250 g, cu indicaţiile de mai sus. Este contraindicat la bolnavii cu discrazii sanguine, administrîndu-se sub control clinic şi de laborator, la debilitaţi, la alergizaţi sau la cei cu boli cardiorenale.

În cursul tratamentului, se pot înregistra, uneori, ameţeli, greţuri, vărsături, stare de rău general, fenomene de mică intensitate şi care dispar la întreruperea tratamentului.

Doza pentru adult şi pentru 24 de ore este la început de 0,250 g pe zi; se creşte treptat cu 0,250 g la 3—7 zile, pînă se ajunge la 0,250—0,500 g de 3 ori pe zi. Nu se va depăşi doza zilnică de 2 g.

La copiii peste 9 ani, doza este de $^1/_2$ din cea a adultului. Dacă nu se obţin rezultate satisfăcătoare, după 2—3 săptămîni se va trece la un alt anticonvulsivant, mărind doza pentru noul anticonvulsivant şi scăzînd-o pe aceea de primidonă.

Anticonvulsivante derivate din hidantoină. Fenitoina (Hidantoin) este un anticonvulsivant eficace în marele rău epileptic şi în mai mică măsură în micul rău şi în epilepsia psihomotorie, efectul fiind observat la cîteva zile după începerea tratamentului. Nu produce deprimarea sistemului nervos central.

Este prezentat în comprimate de 0,100 g, avînd indicaţie majoră în tratamentul epilepsiei care nu cedează la fenobarbital, în epilepsia psihomotorie, în epilepsia talamică şi hipotalamică. Se poate asocia cu fenobarbitalul, efectele fiind superioare tratamentului cu un singur medicament.

Este contraindicată în: bolile cardiace, boala hipertonică, insuficienţa hepatorenală, anemii avansate, la bolnavi în vîrstă. Sînt posibile şi unele incidente: ameţeli, greţuri, vărsături, dureri oculare, somnolenţă, tulburări care dispar după reducerea dozei.

Scanned with OKEN Scanner

Doza inițială pentru adult este de 2—3 comprimate/zi, care poate fi crescută pînă la obținerea efectului; la copiii pînă la 5 ani, 1/2 comprimat/zi, în 2 prize; între 5—8 ani, 1 comprimat pe zi în 4 prize; peste 8 ani, 2 comprimate/zi în două prize.

Anticonvulsivante derivate de aciluree. Fenacetamida (*Fenacemid*) este un anticonvulsivant cu spectru larg de acțiune, fiind activ atît față de convulsiile produse experimental, cît și pentru combaterea marelui și micului rău din epilepsie. Substanța nu are acțiune hipnotică. Este unul dintre cele mai toxice antiepileptice, putînd produce tulburări psihice de tip paranoid, afectarea parenchimului hepatic; erupții și modificări hematologice.

Este prezentat în comprimate de 0,500 g, doza pentru adult fiind de 1,5 g (3 comprimate/zi), de luat în timpul meselor. Cantitatea de medicament poate fi crescută, prin tatonare, pînă la 2—3 g/zi. Doza pentru copilul între 5 și 10 ani este de jumătate din doza adultului; pentru copilul sub 5 ani, se recomandă 0,25—0,50 g de 2 ori/zi.

Anticonvulsivante derivate de oxazolidindione. Trimetadiona (*Trepal*) este apropiat structural de hidantoină, posedînd activitate anticonvulsivantă, sedativă și analgezică.

Este prezentat în comprimate de 0,150 g, fiind indicat în tratamentul marelui și micului rău epileptic, în sechelele postencefalitice, de obicei în asociere cu hidantoină și fenobarbital.

Nu se indică în insuficiența hepatorenală, anemia marcată. Ca incidente sînt posibile: erupții, granulopenie pînă la agranulocitoză, trombocitopenii, hemoragii, ceea ce necesită supravegherea atentă a bolnavului, clinic și prin laborator.

Doza pentru adult este de 0,90—2,10 g/zi (6—14 comprimate), fracționată în 3—4 prize, după mese. Doza pentru copil este de 0,30—0,90 g/zi (2—6 comprimate), fracționată în 3—4 prize după mese.

ANALGEZICE

Analgezicele sînt medicamente care reduc parțial sau suprimă durerea, prin acțiune asupra sistemului nervos central, asupra centrilor de integrare din talamus și asupra scoarței cerebrale.

În practică, se folosesc două grupuri de substanțe:

Analgezicele propriu-zise: 1. substanțe naturale (alcaloizii din opiu — morfina, codeina); 2. substanțe semisintetice (derivate ale morfinei și codeinei); 3. substanțe sintetice.

Analgezice, antipiretice și antiinflamatorii sînt substanțe medicamentoase care aparțin la diferite grupări chimice.

Scanned with OKEN Scanner

ANALGEZICE PROPRIU-ZISE

SUBSTANȚE NATURALE (OPIACEE ȘI SIMILARE)

Morfina este alcaloidul principal al opiului, cu acțiune asupra sistemului nervos central (scoarță, bulb, măduva spinării), efectele ei fiind deprimante sau excitante, în raport cu tipul de sistem nervos al bolnavului, cu doza sau cu specia animală.

Asupra omului, morfina are acțiune analgetică intensă. Este activă în toate tipurile de durere și în special în durerile organelor cavitare. Scade posibilitatea de concentrare psihică a bolnavului, producînd somnolență și apatie. Reduce teama și anxietatea bolnavului; produce euforie și dorința de a repeta doza, ceea ce expune la pericolul de toxicomanie (eufomanie morfinică). Este un deprimant puternic al respirației (după doze mici de 3—5 mg), prin scăderea sensibilității centrilor bulbari respiratori la excitantul lor fiziologic, bioxidul de carbon. Are acțiune antitusivă bună, realizată cu doze mai mici decît cele care deprimă centrii respiratori. În doză obișnuită, nu produce bronhoconstricție. Produce greață și vărsături, chiar în doze mici, prin acțiunea asupra centrilor bulbari.

Morfina are acțiune constipantă, prin influența pe care o exercită asupra funcției secretorii a tubului digestiv (scade secreția salivară, gastrică, biliară și pancreatică, crescînd concomitent absorbția apei) și asupra funcției motorii a musculaturii tubului digestiv (contractă sfincterele piloric, Oddi și anal și reduce concomitent peristaltismul intenstinal).

Produce hipertensiune prin deprimarea centrilor vasomotori bulbari (nu prin acțiune directă asupra cordului și vaselor).

Produce mioză prin contractarea mușchilor circulari ai irisului; scade presiunea intraoculară. Scade secreția de urină, fie pe cale hormonală, fie prin creșterea reabsorbției apei în tubii renali.

Morfina eliberează histamina, ceea ce explică dilatația capilarelor, spasmul bronșic și efectele severe înregistrate la bolnavii alergici; crește glicemia prin eliberarea de catecolamine; scade metabolismul de bază și reduce temperatura corpului (prin acțiune central nervoasă și dilatație vasculară).

Pentru multiplele neajunsuri de care este răspunzătoare, cît și, în special, pentru pericolul eufomaniei, morfina nu mai este folosită decît excepțional (cînd alte analgezice nu au dat rezultatele dorite). Bolnavul nu trebuie să știe că i se administrează morfină și, dacă totuși este necesară, administrarea ei se va face sporadic.

Este folosită în practica curentă pentru combaterea durerilor neoplazicilor, în infarctul de miocard, edemul pulmonar acut, intoxicația cu atropină, șocul traumatic sau prin arsuri întinse.

Scanned with OKEN Scanner

Copilul are o sensibilitate deosebită la morfină; administrarea ei la copil constituie o contraindicaţie.

La adult, se injectează subcutanat 0,01—0,02 g clorhidrat de morfină/zi, doza maximă admisă fiind de 0,05 g/zi. Este prezentată în fiole de 1 ml.

Nu se administrează copilului mic, bătrînilor, astmaticilor, în insuficienţa hepatică, renală şi respiratorie şi, în mod cu totul deosebit, în abdomenul acut, căruia îi modifică tabloul clinic, expunînd bolnavul la grave consecinţe.

Supradozarea morfinei duce la deprimarea profundă a sistemului nervos central, deprimare care merge uneori pînă la comă. Mioza este puternică, respiraţia neregulată, apare cianoza extremităţilor, tegumentele sînt umede şi reci.

Deosebit de periculoasă este *intoxicaţia cronică,* urmare a administrărilor repetate de morfină. Clinic se recunoaşte prin: anorexie, constipaţie, melancolie, scăderea facultăţilor intelectuale şi, în final, caşexie. Este important de cunoscut că aceşti bolnavi suportă doze impresionante de morfină (20—100 ori mai mari decît un individ normal). Întreruperea bruscă a morfinei duce la grave tulburări ale organismului, ajungînd uneori la moarte. Pentru acest motiv, tratamentele pentru dezintoxicare nu se efectuează decît în unităţile spitaliceşti specializate.

Codeina (metilmorfina) este un analgetic mai slab decît morfina (de 5—6 ori) şi nu produce euforie. Este, de asemenea, un deprimant mai slab al respiraţiei, ceea ce constituie, de altfel, indicaţia ei principală în terapie.

Se administrează pe cale orală, în doză de 10—30 mg o dată, sub formă de clorhidrat sau fosfat (este uşor solubilă în apă).

Hexapon (Opitot) este o soluţie apoasă injectabilă 1% şi 2% de clorhidrat de alcaloizi totali din opiu. Este analgezic şi sedativ, cu aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii ca şi morfina. La adult, se injectează subcutanat 1—2 fiole în 24 de ore. Este contraindicat la copii. Produce eufomanie.

MEDICAMENTE SEMISINTETICE DERIVATE DIN MORFINĂ ŞI CODEINĂ

Codetilina sau dionina este un derivat etilat al morfinei, cu aceleaşi acţiuni şi aceeaşi posologie ca şi codeina. Folosirea curentă este de calmant al tusei.

Hidromorfona hidroclorică (Dilaudid) este un analgezic cu acţiune de 5—10 ori mai intensă ca aceea a morfinei, însă mai slab deprimant respirator şi cu efecte secundare digestive mai reduse. Produce eufomanie.

Se administrează parenteral (subcutanat). Este prezentat în fiole care conţin o soluţie de hidromorfonă hidroclorică 0,2% (doza pentru o dată

Scanned with OKEN Scanner

este de 1—2 mg), de obicei în asociere cu atropină (*Hideomorfon-atropină*) sau scopolamină (*Hideomorfon-scopolamină*), asociere utilă în vederea diminuării efectelor secundare.

SUBSTANȚELE SINTETICE ANALGEZICE

Acestea au fost create în scopul obținerii efectului analgezic al morfinei, dar fără efectele ei secundare și în special eufomania.

Petidina (*Mialgin*, Dolantin) este un analgezic de intensitate mai slabă (de 7—10 ori) decît morfina și cu durata de acțiune mai scurtă (pînă la 2—3 ore). Deprimă respirația la fel ca și opiaceele; nu are acțiune antitusivă; nu este constipant și nu produce retenție de urină. Efectele lui asupra musculaturii netede sînt mai slabe decît acelea ale morfinei (diminuă peristaltismul și crește tonusul sfincterului Oddi).

Mialgin este folosit pentru tratamentul simptomatic din colica hepatică și renală, în spasmele vasculare, lombosciatică; ca un calmant al durerilor postoperatorii, sau din neoplasme; în nevrite și în prenarcoză. Produce eufomanie, motiv pentru care administrarea se va face numai în cazuri de strictă necesitate.

Este prezentat în fiole a 2 ml din soluția 50‰ (100 mg). Se administrează 1—3 fiole pe zi, subcutanat sau intramuscular; alteori 1—2 ml intravenos în perfuzie, în soluție de clorură de sodiu.

În caz de supradozare, produce uscăciunea mucoaselor, midriază, tahicardie, excitații intense ale sistemului nervos central, mergînd uneori pînă la delir.

Metadona (*Sintalgon*) este un analgezic de tipul morfinei, izomerul levogir fiind de 3 ori mai activ decît aceasta, pentru o durată de 6—8 ore. Este slab deprimant al centrului respirator și inhibă reflexul de tuse. Asupra tubului digestiv are și unele efecte nedorite: grețuri, constipație; este slab spasmolitic și scade concomitent secrețiile digestive.

Are aceleași indicații și riscuri ca și opiaceele (creează obișnuință, care se instalează însă mai lent).

Este prezentat în comprimate de 0,0025 g și fiole de 0,005 g/ml. Doza pentru adult este de 1—4 comprimate/zi; la copiii peste 4 ani — 1/4—1 comprimat/zi, după vîrstă.

Soluția injectabilă se administrează obișnuit subcutanat, mai rar intramuscular și excepțional intravenos, în doze între 0,0025 g—0,0075 g (1—1 1/2 fiolă).

Fentanyl este un analgezic de 100 ori mai activ decît morfina. Administrat pe cale venoasă (analgezic-narcotic) produce analgezie după 2—5 minute, efect care durează aproximativ 30 minute. Uneori se înregistrează depresiune respiratorie, hipotensiune, bradicardie și bronho-

Scanned with OKEN Scanner

spasm, tulburări provocate de excitarea parasimpaticului (sînt antagonizate de atropină).

Este folosit în special pentru intervenţiile laborioase la bolnavii cu stare generală alterată, şocaţi, vîrstnici, cu arsuri întinse etc.

Nu se administrează asociat cu barbiturice, derivaţi de morfină sau fenotiazină.

Este prezentat în fiole de 10 ml, care conţin 0,05 g (50 mg) substanţă activă.

Piritramida (Dipidolor) este un analgezic puternic, cu acţiune rapidă şi de durată (6 ore), indicat mai ales în durerile neoplazicilor şi cele postoperatorii. Produce uşoară deprimare respiratorie, senzaţie de greaţă şi vărsături.

Este prezentat în fiole de 10 ml care conţin 15 mg, de administrat intramuscular sau subcutanat.

ANALGEZICE, ANTIPIRETICE ŞI ANTIINFLAMATORII

Acţiunea principală a acestui grup de substanţe constă în scăderea febrei excesive; sînt sedative ale durerii şi antiinflamatorii, în raport cu preparatul folosit. Nu influenţează temperatura normală a corpului.

Acţiunea analgezică a acestor produse este de intensitate mai redusă, fiind însă utilă în practică; ele nu produc eufomanie şi nici dependenţă. Calmează mai ales durerea din inflamaţii (reumatism, nevralgii dentare, cefalee) prin acţiune asupra sistemului nervos central şi prin reducerea inflamaţiei care întreţine durerea.

Acţiunea antiinflamatorie este utilă, dar este mai slabă decît aceea a hormonilor glucocorticoizi.

DERIVAŢI AI ACIDULUI SALICILIC

Acidul salicilic nu este folosit în practica clinică datorită acţiunii puternic iritante asupra tubului digestiv.

Salicilatul de sodiu, sarea sodică a acidului salicilic, posedă următoarele acţiuni: slab analgezic, antipiretic şi antireumatic. Bine absorbit după administrare orală, este vehiculat de sînge legat de proteinele plasmatice. Este eliminat pe cale renală nemodificat (10—80%), conjugat (10—40%) sau ca metaboliţi rezultaţi din oxidări (acid gentizinic). Nivelul salicilemiei este crescut după administrare de APAB (acid paraaminobenzoic), care-i opreşte eliminarea şi oxidarea; este scăzut bicarbonatul de sodiu care favorizează eliminarea renală a salicilatului.

Creşte secreţia biliară şi fluidifică bila; creşte diureza concomitent cu o eliminare crescută de acid uric; scade glicemia, colesterolemia şi protrombina. Are gust neplăcut şi produce frecvent tulburări digestive (gre-

Scanned with OKEN Scanner

ţuri, dureri în epigastru şi vărsături); administrat în cure îndelungate şi doze mari, produce hemoragii prin hipoprotrombinemie.

Utilizarea lui este limitată la tratamentul reumatismului poliarticular acut, doza folosită fiind de 6—12 g/zi, în 4—6 prize, de obicei după masă; doza pentru copil este de 100—120 mg/kilocorp/zi. Durata totală a curei este de 12—15 zile.

Acidul acetilsalicilic (Aspirin) este un ester al acidului salicilic. Acţiunea analgezică a aspirinei este mai puternică decît aceea a salicilatului de sodiu (în reumatism, nevralgii, cefalee). Efectul lui antiinflamator, în reumatismul poliarticular, apare după 24—48 de ore şi se manifestă clinic prin scăderea temperaturii, calmarea durerilor şi a inflamaţiei.

Favorizează eliminarea de acid uric, scade glicemia şi produce hipoprotrombinemie.

Este iritant pentru tubul digestiv deoarece produce: dureri în epigastru, greţuri şi hemoragii digestive superioare (datorită hipoprotrombinemiei sau chiar sîngerărilor la locul de contact al mucoasei gastrice cu fragmente de aspirină).

Dozele mari produc fenomene toxice: vertij, greţuri, vărsături, confuzie şi agitaţie nervoasă puternică. Dacă aceste doze sînt foarte mari, se ajunge la prăbuşire tensională şi comă prin paralizie vasomotorie. Pentru tratamentul intoxicaţiilor, se administrează parenteral soluţii fiziologice spre a compensa pierderile hidroelectrolitice cauzate de vărsături şi poliurie. Se vor corecta tulburările metabolice (prin administrarea de soluţii Ringer sau soluţii glucozate). Este interzis a se administra soluţii de bicarbonat de sodiu deoarece agravează starea bolnavului, împingîndu-l repede spre comă şi moarte. În mod obişnuit, intoxicaţiile severe se vor trata în serviciile de terapie intensivă ale spitalelor.

Este prezentat sub formă de comprimate de 0,5 g. Doza pentru o zi, la adult, variază între 2 şi 4 g (4—8 comprimate). La copiii între 3—7 ani, se administrează $^1/_2$ comprimat de 2—3 ori/zi; la cei între 7—15 ani, $^1/_2$—1 comprimat de 2—3 ori/zi, după mese, de preferat la intervale regulate.

Tratamentul este contraindicat la bolnavii cu insuficienţă hepatică, renală şi diateză hemoragică.

Salicilamid (Salicilamidum) are aceleaşi acţiuni ca şi acidul acetilsalicilic, dar cu efecte mult reduse, fiind în acelaşi timp mai slab iritant al tubului digestiv.

Este prezentat în comprimate de 0,5 g, doza fiind de 2—4 g/zi (2—8 comprimate), divizate în prize la intervale de timp egale.

Scanned with OKEN Scanner

Sînt medicamente larg folosite şi de reală valoare terapeutică.

Fenazona (antipirină, analgezină). Are acţiune analgezică şi antipiretică intensă, fără a fi antiinflamatoare. Aplicată sub formă de tamponame mucoasei nazale (în epistaxis), opreşte hemoragia (soluţia de 10—20% este hemostatică).

Printre efectele adverse, sînt înregistrate: alergii (erupţii), tulburări digestive (greţuri, vărsături, epigastralgii), ameţeli, transpiraţii profuze, leucopenie. Se elimină lent prin urină sub formă de acid rubazonic.

Doza orală este de 1,5—2 g/zi, iar soluţia folosită pentru tamponamente are o concentraţie de 20%.

Aminofenazona (*Aminofenazonă*, Pyramidon) este un analgezic cu valoare superioară salicilaţilor şi antipirinei. Acţiunea antipiretică este superioară aspirinei, concomitent cu un puternic efect antiinflamator. Ca antireumatic, are valoare egală cu aceea a salicilaţilor. În afara acestor acţiuni majore, aminofenazona are şi efecte antispastice, probabil prin acţiune locală. Scade diureza (este folosită uneori pentru creşterea nivelurilor sanguine de penicilină).

Poate produce alergii (erupţii, edeme, rareori granulopatii sau agranulocitoză).

Se absoarbe bine din tubul digestiv şi este metabolizată în ficat, eliminarea făcîndu-se sub formă de acid rubazonic.

Este prezentată în comprimate a 0,30 şi 0,10 g. Doza pentru adult este de 0,9—1,2 g (3—4 comprimate; uneori poate fi crescută pînă la 2—2,4 g/zi).

Este contraindicată la cei sensibilizaţi la aminofenazonă şi la bolnavii cu granulopenie.

Noraminofenazona (*Algocalmin*, Novalgin) derivat de aminofenazonă, este solubil în apă şi cu acţiune analgezică de două ori mai puternică decît aceea a aminofenazonei.

Este prezentat în comprimate de 0,5 g, fiole cu soluţie injectabilă 50% şi supozitoare de 0,30 g.

Indicaţia majoră o constituie tratamentul durerilor de diferite etiologii: nevralgii, cefalee, colici renale şi biliare.

O menţiune specială trebuie făcută pentru administrarea soluţiei injectabile, care, fiind foarte hipertonă, trebuie introdusă intramuscular profund, pentru a nu produce induraţii şi noduli.

Doza pentru adult pe zi este de: 2—4 comprimate, 1—2 fiole de injectat intramuscular profund sau 1—3 supozitoare.

Fenilbutazona (*Reumazol*) are acţiuni analgezice şi antitermice mai slabe decît aminofenazona. Acţiunile sale principale sînt cele antiinflamatorii şi antireumatice (efectul unei doze de 300 mg de fenilbutazonă echivalează cu aproximativ 3 g de acid acetilsalicilic). Se absoarbe bine

Scanned with OKEN Scanner

din tubul digestiv; după 2 ore atinge concentraţia de 10 mg/100 ml plasmă, concentraţie care se menţine aproximativ 24 de ore. Eliminarea completă a substanţei din organism, după o cură antiinflamatorie, se face în aproximativ 10 zile. Se leagă puternic de proteinele sanguine (97—98%).

Produce numeroase efecte secundare, cauză frecventă de suprimarea tratamentului: tulburări digestive (greţuri, vărsături, reactivări ale ulcerului gastric sau duodenal, chiar hemoragii digestive şi perforaţii); retenţie hidrosalină prin acţiune antidiuretică.

Administrarea fenilbutazonei se face după efectuarea unei anamneze foarte atentă a bolnavilor, fiind absolut contraindicată la: ulceroşi, cardiaci, hipertensivi, hepatici, renali, cei cu boli de sînge sau la alergici.

Este prezentată sub formă de drajeuri de 0,200 g sau de supozitoare a 0,250 g, fiind indicată mai ales în bolile inflamatorii.

Doza zilnică pentru adult este de 2—3 drajeuri (400—600 mg) la începutul tratamentului, apoi 1—2 drajeuri/zi pentru întreţinere. Durata tratamentului nu va depăşi 10 zile. Doza pentru copil, pentru primele 24 de ore, este de 6—10 mg/kilocorp/zi, după care se scade treptat la 4—6 mg.

Administrarea supozitoarelor se va face rectal, dimineaţa şi seara.

ANALGETICE – ANTIPIRETICE DERIVATE DE ANILINĂ

Fenacetina are acţiuni analgetică, antipiretică şi antiinflamatorie mai slabe decît aminofenazona. Este folosită mai ales pentru calmarea cefaleei mialgiilor şi nevralgiilor. Doza zilnică pentru adult este de 1—2 g. Nu se foloseşte în tratamente îndelungate deoarece afectează rinichiul (nefrită interstiţială).

ANTIINFLAMATORII DERIVATE DE INDOL

Indometacina (Indocid) este un medicament valoros antireumatismal şi antiinflamator, în anumite boli fiind superioară fenilbutazonei (mai ales în terapia gutei).

Este folosită pentru tratamentul reumatismului cronic, poliartritei cronice evolutive, lombosciaticei etc.

Fenomenele adverse sînt relativ frecvente şi numai rareori grave: cefalee, tulburări digestive (greţuri, vărsături, dureri abdominale, diaree, ulcere gastrointestinale). Pentru aceste motive, indometacina este contraindicată în boala ulceroasă, ulcerul peptic şi sarcină.

Este prezentată în capsule care conţin 25 mg substanţă activă. Doza obişnuită pentru 24 de ore variază între 50—150 mg (2—6 capsule), repartizate în timpul meselor. Se începe cu doze mici (1—3 capsule),

Scanned with OKEN Scanner

doze care sînt apoi crescute progresiv. Nu se va asocia cu hormonii glucocorticoizi.

Există numeroase asocieri de analgetice, antipiretice şi antiinflamatorii, care au efecte sinergice, fiind în majoritatea lor folosite pentru combaterea cefaleei, nevralgiilor, mialgiilor, de ex. *Antinevralgic* (acid acetilsalicilic + fenacetină + cafeină), *Antimigrin* (aminofenazonă + barbital) etc. Acestea sînt prezentate pe larg de industria de medicamente.

SUBSTANŢE EXCITANTE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Medicamentele incluse în acest grup stimulează direct sau prin mecanism reflex activitatea diferitelor segmente ale sistemului nervos central. Intensitatea acţiunii lor depinde de doza administrată. Pentru dozele terapeutice, efectele se limitează la anumite funcţii şi nuclei. Odată cu creşterea dozei, sînt influenţate din ce în ce mai multe segmente ale sistemului nervos central pentru ca, după administrarea unor cantităţi foarte mari de substanţă să se ajungă la convulsii. Folosirea lor este limitată în timp, datorită faptului că după administrări îndelungate urmează inhibiţia celulei nervoase.

EXCITANTE CORTICALE

Cafeina este un alcaloid din grupa xantinelor, fiind principiul activ din boabele de *Coffea arabica* (1—18%), frunzele de ceai — *Thea Sinensis* (2%) şi *Theobroma cacao*. Cafeina în stare pură se prezintă sub formă de cristale mătăsoase, cu gust amar, uşor solubile în apă caldă şi greu solubile în apă rece. Cafeina excită toate segmentele sistemului nervos central, în funcţie de doză. Scoarţa cerebrală este influenţată chiar prin doze relativ mici (0,10—0,30 g). Cafeina intensifică activitatea psihică (favorizează asociaţiile de idei, creşte acuitatea simţurilor), scade oboseala şi ameliorează efortul muscular; înlătură senzaţia de somn (din acest motiv nu se recomandă administrarea cafeinei înspre seară). Este activă în depresiunile psihice prin suprasolicitarea nervoasă sau exces de muncă intelectuală. Poate trezi din somnul narcotic. Dozele mari (în jur de 1 g/zi) produc o excitaţie pronunţată, cu tremurături, cefalee. Uneori apar convulsii, dar acestea nu sînt niciodată urmate de paralizii.

Bulbul este influenţat, efectul substanţei exercitîndu-se asupra centrilor respiratori (respiraţia devine accelerată şi mai profundă), efect

Scanned with OKEN Scanner

deosebit şi util pentru tratamentul deprimărilor bulbare (survenite prin narcotice şi opiacee). Excită, de asemenea, centrii vasomotori bulbari, avînd ca efect contractura vaselor. În schimb, dilată vasele prin acţiune directă asupra musculaturii netede a acestora. În acest caz, acţiunile centrale şi periferice ale substanţei sînt antagoniste, deşi după doza obişnuită efectul nu este evident. Tensiunea arterială nu suferă variaţii mari. Vasele coronare şi renale sînt dilatate (prin acţiune directă asupra fibrelor lor netede), ceea ce are ca efect creşterea debitului coronarian şi renal. Măduva este excitată numai prin doze mari şi foarte mari. În asemenea situaţii, se înregistrează clinic creşterea excitabilităţii medulare reflexe şi, uneori, convulsii.

Miocardul este stimulat direct, ceea ce duce la creşterea amplitudinii şi a forţei sale de contracţie, a ritmului şi a debitului cardiac. Cafeina stimulează forţa de contracţie a musculaturii striate, acţiune, care, asociată cu stimularea sistemului nervos central, înlătură senzaţia de oboseală şi măreşte capacitatea de lucru.

Influenţează slab diureza, acţiune care va fi expusă la capitolul „Diuretice".

Pentru administrarea parenterală, se folosesc, de obicei, amestecuri duble, solubile, cum ar fi: cafeina citrică, cafeina natriu benzoică, cafeina natriu salicilică.

Administrată parenteral, se absoarbe bine şi repede; pe cale orală, absorbţia se face lent. În organism, se distribuie uniform în toate ţesuturile (excepţie face ficatul, care reţine mai multă). Se elimină în mare cantitate metabolizată (sub formă de baze purinice); numai o mică parte se elimină nemodificată.

Este prezentată în fiole de 1 ml, care conţin o soluţie injectabilă 25% de cafeină natriu benzoică (0,25 g/ml).

Este folosită pentru combaterea migrenei şi cefaleei de diferite cauze, în asociere cu analgetice şi antipiretice; ca analeptic respirator în cazul intoxicaţiilor cu deprimante ale arborelui respirator (morfină, hipnotice, barbiturice); ca excitant cortical în tratamentul intoxicaţiei acute cu alcool.

Doza, pentru o dată, la adult, este 0,25—0,5 g; pentru 24 de ore, poate fi crescută pînă la 1—2 g, în injecţii subcutanate, repartizate în 3—4 prize.

Amfetamina (*Benzedrin*) este o substanţă simpatomimetică. Date fiind însă efectele ei de stimulare intensă a sistemului nervos central, va fi descrisă în acest capitol. Amfetamina creşte activitatea psihică, scade senzaţia de oboseală şi combate efectele deprimantelor sistemului nervos central. În doză obişnuită, nu produce convulsii; acţiunea ei asupra bulbului este mai slabă decît asupra scoarţei (stimulează centrii respiratori intoxicaţi cu narcotice şi hipnotice). Prin acţiune stimulantă

Scanned with OKEN Scanner

asupra sistemului simpatic, produce: tahicardie, vasoconstricţie, creşterea debitului cardiac şi hipertensiune arterială. Scade apetitul şi prezintă pericolul de toxicomanie.

Este prezentată în comprimate de 0,003 g şi folosită pentru combaterea depresiunilor psihice, în psihozele alcoolice şi, în asociere cu atropina, pentru tratamentul bolii Parkinson.

Nu se administrează la hipertensivi, ateroscleroşi, în insuficienţa coronariană, excitaţiile maniacale şi în insomnie.

În caz de supradozare, se înregistrează: cefalee, ameţeli, depresiune nervoasă, oboseală, tulburări care dispar după oprirea tratamentului.

Doza pentru adult este de 1—3 comprimate în 24 de ore, administrate dimineaţa şi la prînz (seara produce insomnie). Tratamentele vor fi scurte şi intermitente deoarece produc toxicomanie. Nu se administrează copiilor.

Imipramina (*Antideprin*), timoleptic şi stimulant al sistemului nervos central, este asemănător structural cu clorpromazina. Are acţiune neuroleptică şi tranchilizantă, fiind indicat în: psihozele depresive, melancolie, tulburările nervoase de climacteriu şi senilitate.

Este prezentat în drajeuri de 0,025 g sau fiole a 2 ml, care conţin o soluţie injectabilă ce cuprinde 25 mg substanţă activă.

Se administrează cu grijă bolnavilor cu tulburări coronariene sau hipertensiune arterială. Este contraindicat la glaucomatoşi şi epileptici.

Tratamentul este de 2 feluri:

a) *Cu drajeuri.* Se începe cu 3—4 drajeuri şi se creşte numărul lor pînă la 8—12 în 24 de ore, în mai multe prize; ulterior, doza se scade pînă la 2—4 drajeuri/zi, care reprezintă doza de întreţinere.

b) *Tratamentul combinat cu drajeuri şi fiole.* Se începe, în prima zi, cu 3 fiole, crescînd zilnic cu o fiolă pînă la 6 fiole; din ziua a 7-a, se înlocuieşte o fiolă cu 2 drajeuri, apoi întreţinerea se face exclusiv cu drajeuri (2—4/zi), doză care va fi menţinută pînă la terminarea tratamentului.

Metilfenidat (Centedrin) este un stimulent al sistemului nervos central, cu acţiune asemănătoare amfetaminei.

Este prezentat în comprimate de 0,010 g şi indicat în: combaterea depresiunilor psihice din nevroze, intoxicaţiile acute cu hipnotice, accelerarea trezirii din narcoză, în convalescenţa bolilor infecţioase. Prezintă dezavantajul că produce obişnuinţă. Este contraindicat la bolnavii hiperexcitabili şi la hipertensivi.

Doza pentru adult şi pentru 24 de ore este de 10—30 mg/zi (1—3 comprimate), administrate de preferinţă dimineaţa şi la prînz (seara produce insomnie).

Scanned with OKEN Scanner

EXCITANTE BULBARE

Sînt substanţe care stimulează în mod special centrii vasomotori şi respiratori bulbari, cunoscute în mod obişnuit ca analeptice respiratorii sau circulatorii.

Bemegrid (Ahypnon) acţionează asupra bulbului, antagonizînd acţiunea barbituricelor sau a altor medicamente cu efect depresiv asupra sistemului nervos central.

Este prezentat în fiole de 10 ml, în soluţie 0,5%. Este indicat pentru combaterea intoxicaţiilor grave cu barbiturice. Se administrează intravenos 50 mg (1 fiolă), care se repetă, la nevoie, după intervale de 3—10 minute, pînă la doza de 1 g.

În cazul cînd substanţa se supradozează, pentru combaterea convulsiilor se introduce de urgenţă pe cale intravenoasă un barbituric cu acţiune de scurtă durată.

STIMULANTE ALE EXCITABILITĂŢII MEDULARE

Stricnina se găseşte în seminţele plantei *Strychnos nux vomica*, din care se şi extrage. Acţiunea ei se exercită asupra întregului sistem nervos central, dar mai ales asupra măduvei. Se pare că stricnina sensibilizează neuronul motor, care răspunde chiar la stimulii subliminari.

După doze mici, creşte excitabilitatea reflexă medulară (reflexe exagerate, dar coordonate); după cantităţi mari, reflexele nu mai sînt coordonate, iar stimulii de orice natură (vizual, tactil, auditiv) produc contracţii tonice generalizate şi simetrice.

Stricnina influenţează şi centrii respiratori bulbari (creşte ritmul şi amplitudinea respiraţiei), efect folosit mai ales pentru a anihila deprimarea bulbară din intoxicaţia cu barbiturice. Acţionează şi asupra scoarţei cerebrale, crescînd acuitatea simţurilor: gustativ, tactil, auditiv, vizual.

Stricnina se absoarbe uşor atît parenteral, cît şi oral, pătrunzînd relativ repede în toate ţesuturile, inclusiv în sistemul nervos central. Cea mai mare parte din cantitatea administrată (80%) este metabolizată în ficat şi numai 20% se elimină ca atare.

După doze mai mari şi tratamente îndelungate, se observă fenomene de acumulare. În supradozări, se produce intoxicaţia cu stricnină, foarte asemănătoare cu tabloul clinic al tetanosului. În asemenea situaţii, antidotul este un barbituric (de administrat intravenos), şi în special unul cu acţiune de scurtă durată. În lipsa acestora se folosesc clismele cu cloralhidrat. În cazul în care intoxicarea s-a făcut pe cale digestivă, se execută de urgenţă spălături gastrice, în lichidul de spălătură adăugîn-

Scanned with OKEN Scanner

du-se permanganat de potasiu în soluţie 10‰ (stricnina oxidată devine inactivă). Bolnavul va fi instalat singur, într-o cameră caldă, izolat de excitanţi puternici externi (lumină, zgomot) care pot provoca contracţii tetaniforme şi moartea bolnavului.

Stricnina este folosită pentru tratamentul paraliziei postdifterice, tulburărilor paretice sfincteriene, intoxicaţiilor cu barbiturice şi cloral-hidrat. În asemenea cazuri (intoxicaţii), stricnina se administrează intravenos.

Este prezentată ca stricnină sulfurică sau nitrică (săruri solubile în apă), din care se folosesc soluţii 1‰—2‰—4‰. Doza pentru adult este de 1—6 mg/24 de ore.

Scanned with OKEN Scanner

SUBSTANŢE CU ACŢIUNE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Sistemul nervos vegetativ are o importanţă deosebită deoarece reglează o seamă de funcţii ale organismului, de importanţă vitală în privinţa bunei sale funcţionalităţi. Astfel: respiraţia, circulaţia, temperatura corpului, metabolismele, secreţiile glandulare sînt cîteva din funcţiile reglate, în totalitate sau parţial, de sistemul nervos vegetativ.

Sistemul nervos vegetativ este constituit din nervi, plexuri nervoase, ganglioni şi centri nervoşi, realizînd o adevărată reţea distribuită din plin în întreg organismul. Anatomic şi funcţional, sistemul nervos vegetativ se împarte în: sistemul simpatic şi sistemul parasimpatic.

Majoritatea organelor sînt inervate de ambele sisteme, în majoritatea cazurilor unul fiind excitant (sistemul simpatic), iar celălalt inhibitor (sistemul parasimpatic).

Activitatea normală a unui organ depinde de echilibrul funcţiilor antagoniste ale celor două sisteme.

Pe de altă parte, sistemul nervos vegetativ prezintă şi o dualitate farmacologică, întrucît există substanţe a căror acţiune asupra organelor cu inervaţie vegetativă este asemănătoare cu excitaţia sau paralizia acestui sistem. Astfel, există substanţe excitatoare (simpatomimetice şi parasimpatomimetice) şi substanţe inhibitoare (simpatolitice şi parasimpatolitice).

Transmiterea influxului nervos în teritoriul vegetativ atît în sinapsă, cît şi la terminaţiile efectoare se face prin intermediul unor substanţe denumite mediatori chimici. Pentru fibrele terminale (postganglionare) parasimpatice, pentru toate sinapsele ganglionare simpatice şi parasimpatice, pentru toate sinapsele din sistemul nervos central, pentru plăcile motorii ale muşchilor striaţi, mediatorul chimic este acetilcolina.

Scanned with OKEN Scanner

Întreg teritoriul menţionat poartă denumirea de teritoriu colinergic. Pentru fibrele postganglionare simpatice, mediatorul chimic este simpatina, iar teritoriul este denumit adrenergic.

DOMENIUL ADRENERGIC

SUBSTANŢE SIMPATOMIMETICE

Substanţele simpatomimetice acţionează asupra receptorilor adrenergici din muşchiul neted, muşchiul cardiac, glandele secretorii etc. Receptorii adrenergici sînt de două tipuri: α şi β.

De obicei, excitarea *receptorilor* α este urmată de stimularea funcţiilor organelor şi ţesuturilor (excepţie face intestinul); excitarea *receptorilor* β produce în mod obişnuit inhibiţie (cu excepţia inimii şi a unor metabolisme).

Adrenalina este substanţa cap de serie a acestui grup, fiind hormonul glandei medulosuprarenale (80—90%), împreună cu noradrenalina. Adrenalina este o substanţă cu caracter bazic, uşor oxidabilă şi care se transformă repede în adrenocrom, produs inactiv, fapt care explică şi acţiunea ei de scurtă durată. Reproduce, în general, efectele excitării fibrelor simpatice, intensitatea şi durata acţiunii depinzînd de doză şi de calea de administrare.

Experimental, este dovedit că dozele mici de adrenalină determină efecte inverse comparativ cu dozele mari în mai multe teritorii vegetative.

Aparatul cardiovascular este puternic influenţat de adrenalină. Funcţiile cordului sînt puternic stimulate (inotropismul, dromotropismul, cronotropismul, batmotropismul şi tonotropismul sînt pozitive). Urmare a potenţării acestor acţiuni creşte forţa de contracţie a inimii, creşte minut-volumul şi cordul devine tahicardic; în acelaşi timp, perioada refractară scade, expunînd la tulburări de ritm; creşte consumul de oxigen al miocardului.

Asupra vaselor, adrenalina acţionează variabil, în funcţie de diferitele teritorii ale arborelui vascular. Produce o puternică vasoconstricţie arteriolară, intensă în teritoriul subcutanat (ceea ce explică paloarea), asupra vaselor mucoaselor şi teritoriului splanhnic. Dilată vasele coronare, pe cele ale muşchilor striaţi şi creşte debitul cerebral şi splanhnic.

Efectele cardiovasculare se manifestă printr-o creştere puternică a tensiunii arteriale sistolice. Creşte presiunea din vasele arteriale şi venele

Scanned with OKEN Scanner

pulmonare (dacă această creştere apare la un bolnav cu cordul insuficient, se produce edemul pulmonar acut).

Dozele mici de adrenalină produc tahipnee şi creşterea amplitudinii mişcărilor respiratorii datorită acţiunii directe asupra centrilor respiratori. Produce bronhodilataţie, mai ales cînd există un bronhospasm (de ex. în astmul bronşic). Relaxarea spasmului bronşic şi reducerea edemului mucoasei permit restabilirea volumului respirator. Adrenalina scade tonusul musculaturii netede longitudinale a intestinului, reducînd peristaltismul (apare de obicei după doze care determină puternice reacţii cardiovasculare). Contractă în schimb sfincterele piloric şi ileocecal şi relaxează vezica biliară. Reduce diureza datorită creşterii rezistenţei capilarului glomerulului renal; ulterior, diureza creşte datorită vasodilataţiei capilarului. Contractă sfincterul şi ureterele şi relaxează detrusorul vezicii urinare. Scade secreţiile glandulare, cu excepţia glandelor sudoripare, care cu toate că au inervaţie simpatică sînt controlate colinergic. Saliva devine mai vîscoasă şi mai groasă. Excită secreţia hormonală a corticosuprarenalei, probabil prin descărcare de ACTH sau prin acţiune directă.

Produce midriază, stimulînd dilatatorul irian.

În doză moderată, efectele sale excitante cerebrale sînt de slabă intensitate.

Creşte metabolismul bazal (cu 20—30%); produce hiperglicemie şi creşte consumul de oxigen. Scade glicogenul hepatic şi muscular prin glicogenoliză.

Datorită acţiunilor ei brutale şi de scurtă durată, adrenalina este puţin folosită în practica clinică.

Bolnavii cu excitabilitate nervoasă crescută (hipertiroidieni, hipertensivi) sînt foarte sensibili la adrenalină, reacţionînd prin: paloare, tremurături, anxietate, palpitaţii, dureri precordiale, hipertermie. După administrarea de cantităţi mari, apar accidente grave: hemoragii cerebrale, dilataţia acută a inimii, edem pulmonar acut şi fibrilaţie ventriculară.

Este folosită mai ales pentru potenţarea anestezicelor locale, pentru că produce vasoconstricţie, împiedică difuzarea anesteziculuí şi prelungeşte durata anesteziei.

Este prezentată în flacoane care conţin soluţie 1‰ de adrenalină, sau în fiole de 1 ml cu soluţie injectabilă 1‰.

Noradrenalina (*Norartrinal*) reprezintă amina presoare principală. Este mediatorul chimic al fibrelor postganglionare care posedă efecte α (cele principale) şi efecte β. Diferă structural de adrenalină prin lipsa unui radical metil de la gruparea amino. Este solubilă în apă şi se oxidează mai slab decît adrenalina. Datorită lipsei radicalului CH_3, toxi-

Scanned with OKEN Scanner

citatea este mai redusă și durata de acțiune este mai îndelungată în comparație cu adrenalina.

Acțiunea principală a Norartrinal-ului se exercită predominant asupra aparatului cardiovascular, crescînd atît presiunea sistolică, cît și pe cea diastolică, prin stimularea directă a miocardului. Este un puternic vasoconstrictor, efectele cele mai puternice exercitîndu-se asupra arteriolelor, ceea ce are drept urmare creșterea rezistenței periferice. Consecința creșterii rezistenței periferice este bradicardia, produsă probabil printr-un mecanism reflex (nu produce tahicardie ca adrenalina). După injectarea de Norartrinal, aritmiile sînt mai rare. Nu influențează circulația în teritoriul cerebral, muscular și splanhnic.

Efectele bronhodilatatoare sînt mult mai reduse comparativ cu adrenalina, după cum la fel de reduse sînt și acțiunile asupra tubului digestiv, aparatului urogenital, sistemului nervos central și ochiului. Creșterea metabolismelor generale este numai de 1/5—1/20 din cea a adrenalinei.

Este prezentat în fiole, care conțin o soluție apoasă injectabilă 2‰ sau 4‰.

Este folosit pentru tratamentul insuficienței circulatorii, în care patul vascular răspunde încă la refacerea presiunii arteriale. Este *absolut contraindicat* în situația în care s-a produs arterioloconstricție, efectul său fiind de-a dreptul periculos, deoarece agravează tulburările irigației tisulare (de ex. în șocul infecțios endotoxinic). Este folosit în mod curent pentru combaterea șocului traumatic și postoperator, de asemenea în tratamentul intoxicațiilor medicamentoase cu substanțe vasodilatatoare sau deconectante neuroganglionare.

La adulți, se administrează în perfuzii venoase lente, în soluții glucozate izotone 5% (500—1 000 ml), în care se introduce o fiolă 4‰ sau 2 fiole soluție 2‰; debitul perfuziei este variabil, între 20—100 picături/minut; se controlează permanent valorile tensiunii arteriale. Întreruperea perfuziei se face lent, prin reducerea debitului perfuziei (0,5—1 ml/minut).

Se atrage atenția în mod deosebit asupra pericolului pe care-l prezintă oprirea bruscă a perfuziei (poate surveni o prăbușire brutală a tensiunii arteriale).

Nu de importanță mai mică este administrarea paravenoasă a soluției de Norartrinal (apar necroze tisulare întinse).

Efectele vasoactive sînt de scurtă durată pentru că substanța este inactivată (ca și adrenalina) de monoaminooxidază. Procentul de eliminare, ca substanță activă, este foarte mic (pînă la 5% din cantitatea injectată).

Scanned with OKEN Scanner

Efedrina este un alcaloid extras din planta *Ephedra vulgaris*, cu acţiune simpatomimetică. Acţionează atît asupra receptorilor adrenergici, cît şi prin eliberare de noradrenalină la terminaţiile simpatice postganglionare.

Acţiunea efedrinei asupra circulaţiei se manifestă prin creşterea tensiunii arteriale (după doze obişnuite, tensiunea arterială creşte cu aproximativ 20—30 mmHg); efectul vasopresor se instalează lent, este mai durabil şi nu este urmat de hipotensiune (ca la adrenalină). Uneori produce bradicardie, fie prin mecanism reflex, fie prin stimularea centrului vagal.

Stimulează centrii respiratori bulbari, efect tradus clinic prin creşterea amplitudinii şi ritmului mişcărilor respiratorii. Produce bronhodilataţie, mai ales ca urmare a administrării de histamină sau parasimpatomimetice. Excitarea centrului respirator este evident vizibilă la bolnavii al căror centru este deprimat medicamentos (de ex. în intoxicaţia cu barbiturice, morfină etc.).

Scade tonusul musculaturii netede şi peristaltismul intestinal; secreţiile tubului digestiv sînt uşor stimulate.

Stimulează muşchiul striat, ceea ce face ca după administrare de efedrină să dispară oboseala.

Este prezentată în comprimate de 0,05 g sau fiole de 1 ml din soluţia 1% şi 5%.

Este folosită ca substanţă vasopresoare, în special pentru tratamentul şocului infecţios, în hipotensiunea după rahianestezie sau hipotensiunea prin pierderi mari hidroelectrolitice (de ex., în gastroenteritele acute); pentru acţiunea bronhodilatatoare este folosită în tratamentul astmului bronşic; mai este administrată ca vasoconstrictor (în rinite în soluţie de 0,5—1%) şi antialergic (în urticarie, rinite).

Proprietăţile de substanţă stimulantă a sistemului nervos central impun efedrina ca tratament al intoxicaţiei cu barbiturice.

Se va avea deosebită grijă (chiar contraindicaţie!) la administrarea efedrinei bolnavilor cu: extrasistole, boli organice de cord, hipertensiune arterială sau la hipertiroidieni.

Doza pentru adult şi pentru 24 de ore este de 1—3 comprimate sau 1—2 fiole, de administrat subcutanat sau intramuscular; pentru copii se dau doze de 3 mg/kilocorp/zi, repartizate în 4—6 prize. Nu se recomandă să se folosească seara, producînd insomnie.

Izoprenalina (*Bronhodilatin*) este un derivat al adrenalinei, rezultat prin fixarea radicalului izopropil pe nucleul de bază al acesteia. Acţiunile principale se exercită asupra aparatului cardiovascular şi asupra musculaturii netede a arborelui bronşic şi tubului digestiv, efectele fiind *β-adrenergice*.

Este vasodilatator periferic în toate teritoriile şi mai ales în teritoriul abdominal şi renal. Creşte forţa de contracţie a miocardului şi

Scanned with OKEN Scanner

consumul său de oxigen. Este hipotensoare, influențînd atît tensiunea sistolică, cît și pe cea diastolică. Scade rezistența periferică (utilă în mod deosebit în insuficiența circulatorie din șocul infecțios). Relaxează musculatura netedă și în special pe cea bronșică, fiind un bronhodilatator de aproximativ 4—5 ori mai puternic decît adrenalina. Împiedică bronhospasmul provocat de histamină și substanțele parasimpatomimetice (de ex. acetilcolina) sau din șocul anafilactic; prin bronhodilatația pe care o produce, crește capacitatea vitală; asupra tonusului și motilității tubului digestiv, acțiunea este sensibil apropiată de aceea a adrenalinei.

Este prezentată în comprimate de 0,010 și soluție 0,5% pentru aerosoli și folosită pentru tratamentul șocului infecțios, astmului bronșic și crizei nitritoide. Este contraindicată în insuficiența coronariană, datorită scăderii presiunii diastolice din aortă și tahicardiei pe care o produce.

Ca bronhodilatator, la adult, se administrează pe cale sublinguală, cîte un comprimat de Bronhodilatin la intervale de minimum 3 ore (maximum 6 comprimate/zi); pentru inhalații doza este de 0,5 ml.

Poate fi administrată și în perfuzie venoasă, în soluție glucozată izotonică 5%, conținînd 0,2 mg izoprenalină/100 ml soluție, sub controlul frecvenței cardiace. Cînd pulsul ajunge la 100 bătăi pe minut este obligatorie reducerea cantității de substanță activă de perfuzat.

Effortil este un medicament cu acțiune simpatomimetică, folosit mai ales pentru tratamentul tulburărilor circulatorii ușoare (convalescența bolilor infecțioase, boli cronice, surmenaj etc.). Nu va fi folosit la bolnavii cu afectări cronice coronariene, cardiopatii decompensate, hipertiroidie.

Este prezentat în fiole care conțin 0,01 g substanță activă.

La adult, doza poate fi reprezentată de una sau mai multe fiole/zi administrate i. m. sau i. v.

SUBSTANȚE SIMPATOLITICE

Sînt substanțe capabile să înlăture efectele stimulării nervilor adrenergici și efectul unora dintre substanțele simpatomimetice. Acțiunea lor se exercită asupra receptorilor adrenergici α și β, efectul fiind diferit de la o substanță la alta. Sînt influențați în mod special și selectiv receptorii α.

În ceea ce privește mecanismul de acțiune, unele din ele blochează receptorii adrenergici și influențează mediatorii chimici.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste substanțe blochează receptorii adrenotropi. Cele mai importante sînt *alcaloizii din secara cornută.*

Secara cornută este sclerotul (forma vegetativă) ciupercii *Claviceps purpureea,* conținînd: hidrați de carbon, histamină, aminoacizi și *alcaloizi,* aceștia din urmă prezentînd de fapt o importanță terapeutică. Alcaloizii din secara cornută au un element comun, *acidul lisergic,* care este cuplat cu: un rest polipeptidic (ergotamina și ergotoxina — amestec de ergocristină, ergocriptină și ergocornină) și un aminoalcool care formează alcaloizii aminoalcoolici (ergobazina sau ergometrina).

Alcaloizii din secara cornută au următoarele acțiuni principale:

— blocante adrenergice (după doze mari, acțiunea este mai evidentă pentru alcaloizii polipeptidici (ergotamina și ergotoxina);

— stimulatoare directe ale musculaturi netede și îndeosebi ale mușchiului uterin și mușchilor netezi din peretele vascular;

— deprimante ale unor centri din sistemul nervos central (de ex., centrul respirator, vasomotor) și excitant vagal.

Ergotamina posedă acțiune deprimantă asupra nucleilor sistemului nervos vegetativ simpatic (după doze mici) și efecte adrenolitice (după doze mari). Prin acțiune directă asupra musculaturii vaselor, produce vasoconstricție (mai evidentă în teritoriul splanhnic și coronarian), ceea ce are drept urmare creșterea tensiunii arteriale.

Stimulează musculatura tubului digestiv: crește peristaltismul intestinal și accelerează tranzitul (uneori produce crampe abdominale).

Este un stimulant puternic al musculaturii uterine (mai ales uterul gravid), producînd contracții puternice și de lungă durată. Are acțiune excitantă sau inhibitoare, în funcție de zona din sistemul nervos central: deprimă scoarța cerebrală și centrii respiratori și vasomotori bulbari, dar stimulează centrul vagal, cu efecte bradicardizante și emetizante.

În caz de supradozare, produce intoxicație acută, caracterizată clinic prin: tahicardie, hipotensiune pînă la colaps, vărsături, diaree și comă. Tratamentul intoxicației acute este simptomatic și patogenic.

Este indicată pentru tratamentul migrenei (în asociere cu cafeina), hemoragiilor *post-partum,* metroragiilor, hipertiroidismului.

Este contraindicată la arterioscleroși, arteritici, în insuficiență coronariană, în sarcină și în travaliu înainte de eliminarea placentei.

Este folosită sub formă de tartrat de ergotamină, o pulbere cristalină, puțin solubilă în apă.

Se poate administra oral în doză zilnică de 1—5 mg; subcutanat sau intravenos, cantitatea pentru o zi este de 0,25—0,75 mg.

Intră în compoziția produsului *Cofedol,* în asociere cu cafeină (ergotamină tartrică 0,001 g și cafeină 0,100 g) prezentat în drajeuri. Cofe-

Scanned with OKEN Scanner

dol are aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii ca şi ergotamina. Se administrează 3—4 drajeuri/zi, fără a fi sfărîmat în gură.

Bergonal (Bellergal) este un amestec de alcaloizi totali din rădăcina de beladonă (0,250 mg); alcaloizi totali din secara cornută (0,300 mg) şi fenobarbital (0,030 g), folosit în practica medicală ca: antiadrenergic (prin alcaloizii de secară cornută), anticolinergic, antispastic şi sedativ.

Este prezentat în drajeuri, doza pentru adult fiind de 2—4 drajeuri/zi, pentru o cură de 20 zile, urmată de o pauză de 10 zile, după care tratamentul poate fi reluat. Se administrează după mese şi niciodată copiilor sub 7 ani.

Hidergin (Hydergine) este un produs rezultat prin hidrogenarea alcaloizilor care formează complexul ergotoxinic (dihidroergocornină, dihidroergocristină şi dihidroergocriptină). Este un bun vasodilatator prin acţiune centrală şi periferică (acţiune blocantă adrenergică); este inhibitor al simpaticului central (prin acţiune directă asupra musculaturii netede a vaselor).

Este prezentat în fiole a 1 ml care conţin 0,30 mg amestec egal din componenţa complexului ergotoxinic şi în soluţie 0,1% a aceluiaşi amestec.

Este indicat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale (mai ales pentru acţiunea vasodilatatoare cerebrală şi cutanată); pentru tratamentul tulburărilor de circulaţie periferică.

Rareori produce ameţeli, greţuri, vărsături, inapetenţă şi crampe abdominale.

Se administrează fie parenteral (intramuscular sau subcutanat), doza pentru o zi fiind de 0,15—0,60 mg (1/2—2 fiole), fie oral, începînd cu prize de 10 picături (care pot fi crescute progresiv pînă la 40 picături) de 3 ori/zi. În scopul evitării efectelor secundare, în special digestive, se recomandă să se administreze după mese.

Tolazolin (*Tolazolin,* Perifen) este un blocant de sinteză α -adrenolitic, care produce vasodilataţie periferică (arteriole şi capilare) prin blocarea receptorilor α-adrenergici şi prin acţiune directă asupra musculaturii netede. Efectele α-adrenolitice sînt slabe şi de scurtă durată.

Este prezentat în comprimate de 0,025 g sau în fiole de 1 ml cu soluţie 1% (10 mg).

Este indicat pentru tratamentul tulburărilor vasculare periferice, arterită obliterantă sau alte tipuri de arterită.

Datorită efectelor complexe, Tolazolin are o seamă de contraindicaţii: boala ulceroasă şi gastritele (datorită efectelor sale parasimpatomimetice de excitare a secreţiilor şi de creştere a peristaltismului); prin acelaşi mecanism, produce greţuri, vărsături şi diaree. Este contraindicat în insuficienţă coronariană (angina de piept) datorită efectului

Scanned with OKEN Scanner

β-adrenergic; de asemenea în hipertensiunea arterială, boli tromboembolice şi sarcină.

Doza pentru adult este de 3—4 comprimate/zi (tratamentul va fi început cu 1/4—1/2 tabletă pentru testarea sensibilităţii bolnavului) sau 1—4 fiole/zi, pe cale intramusculară sau intravenoasă, timp de 7—15 zile — pauză 15 zile, după care se reia tratamentul.

SUBSTANŢE β-ADRENOLITICE

Sînt substanţe cu mare specificitate, care blochează reversibil receptorii β-adrenotropi.

Propranololul (Inderal) este un blocant al receptorilor β-adrenergici, împiedicînd efectele β ale catecolaminelor: stimularea cordului, vasodilataţie, bronhodilataţie. Prin blocarea efectelor cardiostimulatorii simpatice, sînt explicate efectele lui antiaritmice. Scade automatismul nodului sinoatrial şi reduce conducerea atrioventriculară. Se pare că posedă şi unele efecte de tip chinidinic, ceea ce are drept consecinţă îndepărtarea focarelor de excitaţie miocardică ectopică.

Este prezentat în comprimate de 10 sau 40 mg sau fiole de 1 mg/ml, fiind indicat pentru tratamentul anginei pectorale, hipertensiunii arteriale şi aritmiilor cardiace.

Este contraindicat în: insuficienţa cardiacă (datorită deprimării de tip chinidinic a fibrei musculare şi înlăturării efectelor stimulatorii simpatice); în blocul atrioventricular (îl agravează prin îngreunarea transmiterii impulsului prin fasciculul atrioventricular); la astmatici (agravează astmul bronşic datorită îndepărtării efectelor bronhodilatatoare ale simpaticului); la diabeticii în tratament cu insulină şi la gravide.

Prin supradozare, efectele cardiovasculare pot fi foarte intense. Antidotul pentru administrare de urgenţă este atropina 0,001 g pe cale venoasă.

Este indicat în tratamentul anginei pectorale. La adult se începe prin 4 prize a 0,020 g/zi, crescîndu-se progresiv la 4 prize de 0,040 g. Uneori, este nevoie de o doză zilnică de 0,2—0,24 g/zi; aritmiile (postoperatorii, din infecţiile grave, hipertiroidism şi intoxicaţia digitalică) vor fi tratate cu doze variind între 0,010 şi 0,030 g de 4 ori/zi.

SUBSTANŢE NEUROSIMPATOLITICE

Sînt substanţe hipotensoare, care realizează acest efect, de obicei, prin deprimarea centrilor vasomotori, blocarea transmisiei prin ganglionii vegetativi sau blocarea terminaţiilor simpatice.

Rezerpina (a se vedea capitolul „Deprimante ale sistemului nervos central").

Scanned with OKEN Scanner

Guanetidina (Ismelin) este o substanţă hipotensoare foarte puternică datorită reducerii noradrenalinei de la terminaţiile nervoase simpatice postganglionare. Stimularea, în aceste condiţii, a fibrelor simpatice, nu mai este urmată de efecte simpatomimetice. Scăderea tensiunii arteriale se datorează depozitării sîngelui în periferie, scăderii întoarcerii venoase şi, consecutiv, şi a debitului cardiac. Hipotensiunea este mai marcată în ortostatism.

Este prezentată în comprimate de 0,01 guanetidină sulfurică şi este folosită pentru tratamentul hipertensiunii arteriale (în formele medii şi grave), în asociere cu un diuretic şi cu un derivat de Rauwolfia. Efectele urmărite apar după 5—6 zile, însă acţiunea este de lungă durată.

Este contraindicată în: feocromocitom, la vechii cardiaci, în ateroscleroza generalizată, cardiopatia ischemică şi la cei cu sindroame depresive.

Relativ frecvent produce ameţeli datorită hipotensiunii ortostatice, tulburări care sînt de obicei accentuate de căldură, băuturi alcoolice sau eforturi. Mai rar sînt înregistrate fenomene de oboseală cerebrală şi musculară, jenă la micţiune şi diaree.

În mod obişnuit, tratamentul este individualizat. Se începe cu comprimate administrate oral (absorbţia intestinală este relativ bună). În primele 4 zile, se dă cîte 1 comprimat (0,01 g/zi), apoi se creşte la fiecare 4—6 zile pînă se ajunge la doza de 0,03—0,06 g/zi, după care, prin tatonare, se stabileşte doza de întreţinere de 1—2 comprimate/zi (0,01—0,02 g).

DOMENIUL COLINERGIC

SUBSTANŢE PARASIMPATOMIMETICE

Parasimpatomimeticele sînt substanţe care, introduse în organism, reproduc efectele excitării sistemului nervos vegetativ parasimpatic (de unde şi denumirea de parasimpatomimetice). Prototipul acestor substanţe este *acetilcolina*, care este şi mediatorul chimic al sistemului parasimpatic (de aici şi denumirea de substanţe colinergice a întregului grup).

După mecanismul lor de acţiune, sînt clasificate în două grupe:

a) Parasimpatomimetice cu acţiune directă (care se fixează pe receptorii pe care-i activează);

b) Parasimpatomimetice anticolinesterazice, substanţe care inhibă activitatea colinesterazei (enzimă care hidrolizează acetilcolina), permiţînd acetilcolinei să se acumuleze în cantităţi suficiente.

Scanned with OKEN Scanner

Parasimpatomimeticele influenţează aparatul cardiovascular (produc bradicardie, vasodilataţie şi hipotensiune arterială); stimulează musculatura netedă din: tubul digestiv, bronhii, uretere, vezica urinară; stimulează glandele secretorii exocrine (bronşice, salivare, sudoripare); produc mioză şi acomodare pentru vederea de aproape. Totalitatea efectelor descrise pot fi realizate experimental prin administrarea de muscarină, motiv pentru care se mai numesc şi efecte muscarinice.

PARASIMPATOMIMETICE CU ACŢIUNE DIRECTĂ

Acetilcolina, mediatorul fiziologic al parasimpaticului, este esterul colinei cu acidul acetic. Poate fi de origine exogenă (din lipidele complexe) şi endogenă (prin metilarea colaminei).

Nu poate fi administrată pe cale digestivă, fiind distrusă de sucurile digestive. Chiar şi efectele obţinute după administrarea parenterală sînt de scurtă durată, ea fiind repede hidrolizată de către colinesterază. Cu toate acestea, acetilcolina este o substanţă activă, iar efectele farmacologice, în special efectele muscarinice, se obţin cu doze mici datorită stimulării receptorilor colinergici.

Aparatul cardiovascular, foarte sensibil la acetilcolină, răspunde prin: bradicardie (deprimarea nodului sinusal şi atrioventricular, diminuarea conducerii influxului prin fasciculul His). Produce vasodilataţie (datorită în special acţiunii pe arteriole), consecutiv căreia apare hipotensiune arterială. Efectele descrise sînt maxime, atunci cînd substanţa este injectată pe cale venoasă.

Aparatul digestiv este stimulat după doze suficient de mari (atît funcţia motorie cît şi cea secretorie); creşte tonusul şi amplitudinea contracţiilor musculaturii intestinului. Cresc secreţiile (gastrică, intestinală şi pancreatică).

Aparatul respirator este influenţat de acetilcolină, direct şi reflex. Produce bronhoconstricţie şi suprasolicitare a glandelor bronşice. Din acest motiv, acetilcolina este contraindicată bolnavilor cu astm bronşic.

Produce mioză. Scade glicemia şi diureza.

Datorită efectelor sale brutale şi de scurtă durată, folosirea în terapeutică a acetilcolinei este foarte restrînsă: tulburările vasculare periferice (trombangeita obliterantă); pentru efectele sale bradicardizante, injectată intravenos lent, este indicată în tratamentul unor accese de tahicardie paroxistică, mai ales la bolnavii la care nu s-au obţinut rezultate prin chinidină sulfurică.

Nu se va administra la: astmatici, cardiaci sau la hipertensivi a căror boală s-a visceralizat.

Doza de acetilcolină este variabilă, în raport de calea de administrare; parenteral (subcutanat sau intramuscular), se administrează

Scanned with OKEN Scanner

0,05—0,50 g, o dată, doză care poate fi repetată în curs de 24 de ore. Pentru tratamentul tahicardiei paroxistice se administrează intravenos, lent, 0,03—0,10 g.

Este prezentată sub formă de sare clorhidrică în soluție de 5%, 10% și 20%, în fiole de 1 ml.

Pilocarpina este un alcaloid extras din frunzele plantei *Pilocarpus jaborandi*. Spre deosebire de acetilcolină, se absoarbe și pe cale orală, eliminîndu-se pe cale renală, în parte ca atare, în parte metabolizată.

Pilocarpina stimulează (în mod deosebit) glandele exocrine și musculatura netedă. Astfel, saliva secretată este cantitativ abundentă, însă foarte diluată; secreția sudoripară este intensă, concomitent cu o hipersecreție de suc gastric (bogat în pepsină și mucină). Crește foarte mult secreția de mucus bronșic. Influențează mai slab secrețiile intestinale și pancreatică. Crește tonusul musculaturii netede (bronhii, intestin, veziculă și căi biliare, uretere și vezica urinară).

Asupra ochiului (după instilare în sacul conjunctival), pilocarpina produce mioză, dilatație a vaselor conjunctivale și scăderea tensiunii oculare. Mioza durează 4—6 ore, uneori chiar mai mult, concomitent cu apariția de tulburări de acomodare (bolnavul nu vede decît aproape).

Sistemul nervos central este deprimat prin pilocarpină.

Este prezentată în fiole de 1 ml, care conțin o soluție apoasă 1‰ (1 mg/ml) injectabilă. Principalele indicații ale pilocarpinei în terapia actuală sînt reprezentate de tratamentul glaucomului, iritelor și iridociclitelor, intoxicația cu atropină.

Nu se va administra niciodată astmaticilor, digestivilor (gastrită și boală ulceroasă) și hipotensivilor.

Se administrează pe cale subcutanată 5—10 mg; în sacul conjunctival se instilează cîteva picături din soluția 0,5—1%.

PARASIMPATOMIMETICE ANTICOLINESTERAZICE

După administrarea substanțelor anticolinesterazice, este împiedicată hidroliza mediatorului fiziologic — acetilcolina — creîndu-se posibilitatea acumulării unei cantități foarte mari de mediator chimic (mult superioară peste concentrația fiziologică). Cantitățile mici de substanțe anticolinesterazice au fost efecte muscarinice (în mod deosebit), potențînd substanțele cu acțiune muscarinică. Efectele de acest tip sînt inhibate cu atropină.

Eserina (fisostigmina) este alcaloidul extras din semințele plantei *Physostigma venenosum*. Acțiunile ei principale sînt predominant motorii și în special asupra musculaturii netede (a tubului digestiv sau pupilei). Efectele principale sînt exercitate asupra ochiului, motiv pentru care este încă păstrată în terapie. Administrată local (în instilații), produce

Scanned with OKEN Scanner

mioză (care durează 4—6 ore) și scade tensiunea intraoculară. Se folosesc soluții apoase de salicitat de eserină 0,5—1%, 1—2 picături de instilat în sacul conjunctival. Este folosită mai ales pentru tratamentul glaucomului.

Prostigmin (*Miostin*), produs de sinteză, se absoarbe mult mai puțin din tubul digestiv, comparativ cu administrarea parenterală a substanței. Este anticolinesterazică, efectele sale principale fiind cele de tip muscarinic, efecte inhibate de atropină. Acționează predominant asupra musculaturii netede (tub digestiv, vezică urinară) și musculaturii striate (unde se pare că acționează și prin mecanisme directe).

Este prezentat sub formă de comprimate de 0,015 g sau fiole care conțin 0,05% (0,5 mg/fiolă).

În practica clinică, este folosit pentru tratamentul miasteniei (cît și în scop de diagnostic), ileusului paralitic, atoniei vezicale, glaucomului.

Nu se recomandă în cazuri de ileus mecanic, astm bronșic, bolnavi cu boala Parkinson.

Doza zilnică pentru adult este de 1—2 comprimate (15—30 mg) sau 1/2—2 fiole (0,25—1 mg/zi), administrate subcutanat, intramuscular și intravenos.

În oftalmologie, sînt folosite soluții 3—5% pentru instilații în sacul conjunctival, pentru tratamentul glaucomului.

Tratamentul cu Miostin, date fiind posibilele accidente, va fi condus de un personal medical specializat.

Piridostigmina (Mestinon) este un inhibitor de colinesterază, cu acțiune de durată, datorită epuizării progresive a efectului.

Este prezentat în drajeuri de 0,010 g și 0,060 g și fiole de 1 ml cu sol. 1‰ (1 mg/fiolă) și este întrebuințat pentru tratamentul tahicardiei paroxistice și al tahicardiei sinusale (se folosesc 2—3 drajeuri de 0,010 g de 3—4 ori/zi); pentru tratamentul miasteniei, se folosesc 1—3 drajeuri de 60 mg de 2—4 ori/zi, cu posibilitatea de a crește doza, sau 1/2—1 fiolă de injectat subcutanat sau intramuscular.

În atoniile intestinale postoperatorii, se injectează 1—2 fiole de 1 mg sau se administrează cîte un drajeu de 60 mg la 4 ore interval.

În caz de intoxicație acută prin supradozare, antidotul este atropina, care se administrează concomitent (0,3—0,6 mg sulfat de atropină).

SUBSTANȚE PARASIMPATOLITICE

Sînt substanțe cunoscute și sub denumirea de anticolinergice, care blochează receptorii colinergici ai terminațiilor postganglionare parasimpatice sau împiedică apariția efectelor parasimpatomimetice.

Atropina (*Sulfat de atropină*). Este un alcaloid care se extrage din frunzele și rădăcina de *Atropa belladona* (mătrăguna), *Datura stramo-*

nium (ciumăfaie) şi *Hyosciamus niger* (măselariţă), toate plante din familia *Solaneelor.*

Din aceste plante se mai extrage şi scopolamina, aflată în anumite proporţii.

Atropina este esterul acidului tropic cu tropanolul. Este absorbită uşor atît prin mucoasele tubului digestiv cît şi administrată parenteral. Pătrunsă în sînge, cu care este vehiculată, se distribuie uniform în tot organismul. Atropina (numai o parte) suferă un proces de hidroliză în ficat (se desface aproximativ 50%, în acid tropic şi tropanol); o altă parte, nemodificată, se elimină ca atare. În orice caz, fie sub formă metabolizată, fie ca atare, o doză unică de atropină se elimină complet din organism după 36 de ore.

Atropina blochează receptorii colinergici de la terminaţiile postganglionare parasimpatice, împiedicînd fixarea acetilcolinei pe aceşti receptori şi, ca urmare, abolind efectele muscarinice ale acetilcolinei. Atropina nu împiedică formarea de acetilcolină şi nici distrugerea ei în organism, după cum nu împiedică, în doză terapeutică, acţiunea acetilcolinei în ganglionii vegetativi sau placa neuromusculară.

Acţiunile atropinei se exercită asupra tuturor ţesuturilor şi organelor care conţin receptori colinergici: glandele exocrine, muşchii netezi şi cord.

Aparatul cardiovascular răspunde proporţional cu doza şi starea tonusului vegetativ. Astfel, după o doză obişnuită, la cei cu tonus vagal crescut (vagotonici), produce tahicardie şi uşoară hipertensiune; cantităţile obişnuite nu influenţează aparatul vascular.

Dozele mari produc o hipotensiune arterială de intensitate variată, datorită deprimării centrilor vasomotori şi vasodilataţiei periferice; concomitent, apare congestia extremităţii cefalice şi a gîtului. Pe tegumente, se observă uneori erupţii de diferite tipuri (de exemplu scarlatiniforme).

Aparatul digestiv (motor şi secretor) este influenţat de dozele obişnuite de atropină. Tonusul şi mişcările peristaltice sînt deprimate. Relaxează vezica şi căile biliare. Secreţiile glandulare, şi în special secreţia salivară, sînt scăzute.

Atropina, în doză terapeutică, *stimulează respiraţia* prin acţiunea directă asupra centrilor respiratori bulbari. Scade secreţia glandelor bronşice, reduce spasmul bronşic, de unde şi indicaţia de a fi folosită pentru tratamentul astmului bronşic.

Sistemul nervos central. Doza obişnuită influenţează slab sistemul nervos central. Poate produce o uşoară excitare bulbară; în schimb inhibă centrii extrapiramidali, motiv pentru care este folosită încă în tratamentul bolii Parkinson. Cantităţile mari de atropină deprimă puternic sistemul nervos central, putînd duce la paralizia centrilor bulbari şi la moarte.

Scanned with OKEN Scanner

Asupra ochiului are efecte puternice, mai ales cînd este folosită în instilaţii. Ea produce midriază (cu o durată de 6—8 zile) diferită ca mecanism de producere de cea consecutivă administrării de adrenalină. Midriaza după adrenalină este un fenomen activ, în timp ce după atropină este pasivă, ca urmare a paraliziei sfincterului irisului. Produce paralizia acomodării şi creşterea presiunii intraoculare (fapt care contraindică atropina bolnavilor glaucomatoşi).

Atropina influenţează temperatura corpului, pe care o creşte datorită a 2 factori: stimularea centrilor termoreglatori şi scăderea sudoraţiei (nu se mai face iradierea căldurii).

Intoxicaţia cu atropină apare (cel mai frecvent) accidental şi mai rar prin supradozare. Copiii sînt foarte sensibili la atropină. Tabloul clinic al intoxicaţiei cu atropină se prezintă astfel: gura şi faringele sînt uscate; setea este chinuitoare şi apar tulburări de deglutiţie; midriază foarte puternică; hipertermie; erupţii scarlatiniforme; hipotensiune; agitaţie sau deprimare nervoasă, care poate duce, în final, pînă la comă şi moarte.

Doza toxică pentru adult este de 1,5 miligrame/kilocorp.

Tratamentul intoxicaţiei cu atropină, deşi simptomatic, necesită urgenţă. În cazul în care drogul a fost ingerat, se fac spălături gastrice. Dacă mai există încă un grad de excitabilitate a centrilor vomei, se pot administra şi substanţe vomitive.

Dacă intoxicaţia este la început, este bine să se folosească pilocarpină, neostigmină, pentru creşterea secreţiilor; în situaţia în care bolnavul este agitat, se recomandă hipnotice, barbiturice sau hidratul de cloral (în doză moderată).

Se insistă ca doza de sedative să fie moderată, pentru a se evita o deprimare puternică ce se însumează cu deprimarea nervoasă proprie stadiilor finale ale intoxicaţiei cu atropină. În asemenea deprimări ale sistemului nervos central, se administrează excitante, oxigen şi, la nevoie, se practică respiraţia artificială. Antidotul cel mai eficient este morfina.

De o importanţă deosebită pentru salvarea intoxicatului sînt îngrijirile medicale permanente: traumatizările reduse la minimum posibil; bolnavul este aşezat într-o cameră moderat încălzită şi întunecoasă (datorită fotofobiei şi tulburărilor vizuale).

Atropina este prezentată în fiole de 1 ml, care conţin soluţie de atropină sulfurică 1‰ şi 0,25‰.

Este indicată pentru combaterea spasmelor musculaturii netede: colici (hepatică, renală, intestinală, saturnină); spasm piloric şi ulcer gastroduodenal; astm bronşic, boala Parkinson, cît şi pentru examenul fundului de ochi în scop diagnostic.

Este antidot în intoxicaţia cu parasimpatomimetice şi anticolinesterazice.

Scanned with OKEN Scanner

Nu se administrează la: glaucomatoşi sau bolnavi cu fibrilaţie atrială, ileus paralitic şi constipaţie atonă.

Doza pentru adult este de 1/4—1 fiolă/zi din soluţia 1‰, subcutanat. În caz de urgenţă, se administrează intravenos (de exemplu în intoxicaţiile cu anticolinesterazice, folosite ca insecticide). Pentru obţinerea midriazei se instilează în sacul conjunctival 1—2 picături din soluţia 1% de atropină sulfurică.

PRODUSE FARMACEUTICE CARE CONŢIN ATROPINĂ

Bergonal este prezentat în drajeuri, care conţin: alcaloizi totali din rădăcina de beladonă, alcaloizi totali din secara cornută şi fenobarbital.

Acţiunile sale principale sînt: anticolinergice, antiadrenergice, antispastice şi vegetative.

Pe baza acestor acţiuni, este administrat în următoarele afecţiuni: distonii neurovegetative, spasme ale musculaturii netede a tubului digestiv (colici), boala hipertensivă, iritabilitate, vărsături de sarcină.

Doza pentru adult este de 2—4 drajeuri/zi, după nevoie; la copilul între 7—15 ani, 1—2 drajeuri/zi (nu se administrează sub vîrsta de 7 ani). Se recomandă ca drajeurile să fie ingerate după masă.

Fobenal este prezentat în comprimate care conţin: alcaloizi totali de rădăcină de beladonă şi fenobarbital, asociere medicamentoasă care are efecte antispastice şi sedative. Este indicat pentru tratamentul spasmelor tubului digestiv, ale căilor biliare şi urinare; hipersecreţiilor (salivară, gastrică); astmului bronşic, bolii ulceroase, migrenei.

Nu se va administra bolnavilor hipersensibili sau intoleranţi, cît şi copiilor sub 2 ani.

Doza pentru adult este de 1—3 comprimate/zi; copiii între 2—5 ani vor primi 1/4 comprimat de 1—3 ori/zi; între 5—10 ani, 1/2 comprimat de 1—3 ori/zi, iar între 10—15 ani cîte 1—2 comprimate/zi după mese.

Foladon, comprimate de 0,250 g de alcaloizi totali de rădăcină de beladonă.

Are aceleaşi indicaţii, contraindicaţii şi mod de administrare ca şi Fobenal.

Lizadon este prezentat în comprimate care conţin: papaverină, atropină, fenobarbital şi aminofenazonă şi supozitoare cu aceeaşi compoziţie ca şi a comprimatelor, mai puţin aminofenazonă.

Este spasmolitic, sedativ şi analgezic, avînd drept indicaţii majore: colica intestinală, biliară sau renală; diskinezia biliară.

Este contraindicat în: abdomenul acut (modifică tabloul clinic), glaucom, insuficienţă hepatică şi renală gravă.

Doza pentru adult, în caz de nevoie, este de 1—3 comprimate sau 1—4 supozitoare/zi; pentru copiii între 7—15 ani, se administrează

Scanned with OKEN Scanner

1/2 comprimat de 1—2 ori/zi, la interval de 6—8 ore; supozitoare 1/3 parte, 1—2 ori/zi, la interval de 8—12 ore.

Este contraindicat copiilor sub 7 ani.

Homatropina este mandelatul de atropină, cu efecte asemănătoare atropinei, dar mai reduse ca intensitate și durată de acțiune. Este o bună substanță midriatică, dar cu durată de acțiune mai scurtă. Este folosită în oftalmologie pentru instilații în sacul conjunctival (2—3 picături din soluția 1—2%). Paralizia acomodației durează aproximativ 24 de ore și este provocată pentru examenul fundului de ochi. Nu se va administra niciodată la glaucomatoși.

Bromhidratul de scopolamină (Scopolamina), alcaloid extras din Solanee, cu aceeași structură chimică cu atropina, de care se deosebește printr-o punte de oxigen între C_6 și C_7. Principalele ei acțiuni sînt: sedativă, antispastică și midriatică.

Există particularități farmacodinamice privind atropina și scopolamina în ceea ce privește acțiunea asupra sistemului nervos central, în sensul că scopolamina, în doză mică, este un deprimant, în timp ce atropina este excitant numai în doză mare.

Asupra terminațiilor nervoase periferice, ambele substanțe au acțiune parasimpatolitică.

Sistemul nervos central este puternic influențat de scopolamină, datorită deprimării corticale, bulbare și medulare. Bolnavul devine liniștit și relativ repede se instalează somnolență. Scopolamina potențează acțiunea inhibitoare a barbituricelor, efectele ei fiind potențate de morfină și derivații acesteia.

Influențează în sens deprimant, după injectarea de doze mari, circulația și respirația.

Instilată în fundul de sac conjunctival, în soluție de 0,2%, produce midriază de lungă durată (3—5 zile).

Scade secrețiile glandulare. Este relativ toxică, doza toxică variind între 0,6—2 mg.

Este prezentată în fiole care conțin o soluție apoasă injectabilă 0,025% de bromhidrat de scopolamină.

Pentru efectele parasimpatolitice și sedative (în special ale zonelor motorii din scoarța cerebrală), este indicată în tratamentul excitațiilor maniacale acute, *delirium tremens*, boala Parkinson, tetanos, sechele după meningoencefalită.

Este contraindicată bolnavilor cu boli circulatorii periferice și centrale, la glaucomatoși și la cei cu sensibilizare la medicament, precum și mamelor care alăptează.

Doza pentru adult este de 1/2—1 fiolă/zi, de administrat pe cale subcutanată; copilul între 3—15 ani poate primi între 5—10 micrograme/kilocorp/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Lauronil, prezentat în comprimate compuse din scopolamină bromhidrică și fenobarbital, are efecte deprimante motorii centrale și acțiune sedativă mai puternică asupra scoarței, datorită însumării efectelor scopolaminei și fenobarbitalului.

Are aceleași indicații și contraindicații ca și scopolamina bromhidrică.

Doza zilnică pentru adult este de 1—3 comprimate/zi (se va testa sensibilitatea individuală); nu se va administra niciodată copiilor.

Scobutil (Buscopan) este prezentat în comprimate de 0,010 g de N-butilscopolamină sau fiole de 1 ml care conțin soluție apoasă injectabilă 1% de butilscopolamină. Pentru copii există supozitoare, care conțin 7,5 mg.

Este un produs cu acțiune parasimpatolitică și anticolinergică, folosit pentru tratamentul: bolii ulceroase, colitei spastice, diskineziilor biliare, colicilor hepatică și renală, bolii Parkinson. Este foarte util pentru explorările radiologice, datorită acțiunii lui antispastice (de exemplu duodenografia hipotonă). Nu se va administra bolnavilor cu abdomen acut sau glaucom.

Doza pentru adult în 24 de ore este de 3—4 comprimate sau 1—3 fiole administrate pe cale intramusculară sau intravenoasă lent, sau 3—5 supozitoare/zi; la copiii peste 3 ani se dă ½—1 comprimat de 1—3 ori/zi sau ¼ fiolă de 1—3 ori/zi în injecții intramusculare sau intravenoase lente (numai în cazuri deosebite) și 1—3 supozitoare pe zi de 0,0075 g.

Scobutil compus este prezentat în fiole de 5 ml, care conțin 0,02 g butilscopolamină și 2,5 g noraminofenazonă.

Este antispastic și analgezic central, fiind indicat în tratamentul colicilor biliare și nefretice (intravenos, lent, 1 fiolă) sau în spasmele musculaturii tubului digestiv, căilor urinare sau aparatului genital la femeie (anexite sau dismenoree).

În general, se administrează intramuscular profund și niciodată pe cale subcutanată.

SUBSTANȚE CU ACȚIUNE ASUPRA GANGLIONILOR VEGETATIVI (DECONECTANTE)

Deconectantele ganglionare sînt substanțe chimice, care împiedică în mod temporar transmiterea influxului nervos prin ganglionii vegetativi. După caracterul acțiunii lor farmacologice, aceste substanțe se împart după cum urmează:

Scanned with OKEN Scanner

a) Substanţe naturale (alcaloizi), care au acţiune electivă asupra ganglionilor vegetativi, acţionînd asupra acestora bifazic: iniţial stimulează, iar ulterior paralizează sinapsele ganglionare (după doze mari), împiedicînd transmiterea influxului nervos de la fibrele preganglionare la cele postganglionare. În periferie, efectul paralizării se traduce prin inhibiţia organelor efectoare. În acest grup sînt incluse, în mod obişnuit, nicotina, lobelina şi sparteina (substanţe nicotinice).

b) Alte deconectante ganglionare împiedică transmiterea influxului nervos la fibra postganglionară fără a acţiona bifazic, avînd doar proprietatea de a paraliza celulele ganglionare. Aceste substanţe acţionează competitiv cu acetilcolina la nivelul receptorilor nicotinici ganglionari, pe care-i blochează. Astfel, acetilcolina nu-şi mai exercită funcţia de mediator chimic.

În acest grup de substanţe, care au o utilizare clinică recunoscută sînt: derivaţii cuaternari de amoniu (Tetraetilamoniul TEA) şi metonii (pentametoniu, hexametoniu, pendiomidul).

Pentru a fi considerată un bun deconectant neuroganglionar, o substanţă trebuie să îndeplinească următoarele condiţii: să paralizeze celulele ganglionare fără ca această paralizare să fie precedată de excitare; să nu producă fenomene de curarizare; să nu fie eliberatoare de histamină; să nu producă obişnuinţă şi să nu se acumuleze; să nu fie toxică în dozele terapeutice.

Ansamblul condiţiilor de mai sus nu a putut fi însă realizat pînă în momentul de faţă.

SUBSTANŢE NICOTINICE

Nicotina este un alcaloid extras din frunzele de *Nicotiana tabacum* (tutunul). Nu are o importanţă terapeutică, dar merită a fi cunoscută pentru importanţa ei farmacologică şi mai ales toxicologică.

Este un alcaloid neoxigenat, lichid incolor în stare proaspătă şi de culoare brună după păstrarea în contact cu aerul şi lumina.

Nicotina se absoarbe repede prin mucoase şi chiar prin tegumente, trece în sînge şi se elimină prin urină.

Acţiunea ei asupra sinapselor ganglionare vegetative este bine precizată, în sensul că acţionează bifazic asupra ganglionilor simpatici şi parasimpatici. La începutul acţiunii, este excitantă (excită la început fibrele parasimpatice, apoi pe cele simpatice), pentru ca ulterior să producă paralizia lor. În acest stadiu, o excitare de altă natură a fibrelor preganglionare este ineficace, în timp ce excitarea fibrelor postganglionare produce efectele obişnuite. Acest tip de acţiune poate fi urmă-

Scanned with OKEN Scanner

rită experimental asupra tuturor organelor și funcțiilor importante: respirație, aparat cardiovascular, musculatură striată și netedă etc.

Pentru medicina practică, nu aceste acțiuni sînt importante, ci intoxicația acută și în mod deosebit intoxicația cronică (tabagismul), generatoare de multe tulburări, uneori grave și ireversibile.

Lobelina este un alcaloid extras din frunzele de *Lobelia inflata*. Din punct de vedere farmacodinamic, se comportă ca și nicotina, cu deosebirea că efectele obținute sînt mai slabe ca durată și intensitate.

Excită, în doze obișnuite, centrii bulbari, ducînd la creșterea amplitudinii și a ritmului respirator. Este și un bronhodilatator.

Dozele mari produc deprimare respiratorie și colaps vascular. Deprimă cordul, fie prin intermediul nervului vag, fie prin acțiune directă.

Sparteina este un alcaloid extras din planta *Spartium scoparium*, avînd o structură chimică asemănătoare cu aceea a nicotinei.

În doză moderată, excită centrul respirator, producînd creșterea amplitudinii și frecvenței mișcărilor respiratorii; după doze mari, centrii respiratori sînt deprimați.

Asupra ganglionilor vegetativi acționează ca deconectant, acțiunea fiind precedată de o stimulare de scurtă durată.

Influențează cordul, căruia îi întărește forța de contracție (efect inotrop pozitiv); în schimb are efecte crono- și dromotrop negative. După doze mari, prin deprimarea miocardului, poate produce fibrilație ventriculară. Este un bun medicament antifibrilator.

Folosirea în practica medicală a sparteinei este justificată mai ales de efectele ei asupra cordului: aritmii, insuficiență funcțională sau colapsul vascular din cursul anesteziei.

Se folosește la adult sulfatul de sparteină în doză de 0,05—0,10 g în 24 de ore, administrat intramuscular sau 0,10—0,15 g de 3 ori pe zi pe cale bucală.

SUBSTANȚE DECONECTANTE GANGLIONARE PROPRIU-ZISE

Aceste substanțe sînt în marea lor majoritate sintetice și au următoarele particularități:

— Acțiunea deconectantă ganglionară se exercită predominant asupra ganglionilor mai solicitați prin numeroși stimuli. Merită a fi subliniat faptul că acțiunea acestor substanțe se efectuează fără o prealabilă excitare (ca în cazul substanțelor nicotinice).

— Acționează asupra aparatului cardiovascular producînd: scăderea tonusului și a rezistenței vasculare periferice; vasodilatație arteriolară și venoasă și acumularea de sînge în zonele declive. Scade debitul coronarian (fapt care justifică unele incidente la bolnavii cu afecțiuni coro-

Scanned with OKEN Scanner

nariene). Reduce travaliul inimii. Sinteza acestor acţiuni realizează o hipotensiune de durată şi intensitate variabilă.

— Influenţează relativ slab irigaţia rinichiului.

— Tubul digestiv este influenţat în sensul scăderii tonusului şi a peristaltismului, cît şi al reducerii secreţiilor gastrice şi intestinale. Scăderea secreţiilor glandelor anexe (ficat, pancreas) este mult mai redusă.

— Scad tensiunea intraoculară, produc midriază şi paralizia acomodării.

— Scad metabolismul bazal şi temperatura corpului (prin vasodilataţie tegumentară).

Hexametoniul este o sare de metoniu, care se prezintă ca o pulbere albă, foarte solubilă în apă şi sterilizabilă prin căldură (nu se descompune). Se absoarbe numai 5—10% pe cale digestivă, variabil după individ şi alimentaţie. Administrat pe cale parenterală (subcutanat sau intramuscular) se absoarbe foarte bine. Se elimină netransformat prin urină aproximativ 90%, eliminarea completă fiind efectuată în 24 de ore.

Hipotensiunea produsă la om după o doză de 0,02—0,05 g administrată intravenos durează aproximativ 30 minute; aceeaşi cantitate de substanţă administrată intramuscular realizează o hipertensiune de aproximativ 8 ore. Se va avea deosebită grijă la dozele administrate, deoarece prin supradozare apar fenomene de curarizare.

Hexametoniul este folosit în tratamentul bolii hipertone, în ulcerele gastroduodenale. Este contraindicat bolnavilor coronarieni, cardiaci şi diabetici.

Se administrează oral, în doze de 0,25 g de 3—4 ori/zi, înaintea meselor şi la culcare. Pentru obţinerea hipotensiunii controlate, se introduc intravenos doze fracţionate de 0,025—0,1 g.

Pentametoniul are acţiuni asemănătoare cu acelea ale hexametoniului, precum şi aceleaşi posologie, indicaţii şi contraindicaţii. Deosebirea între cele două produse constă în faptul că toate acţiunile sînt mai reduse ca intensitate la pentametoniu.

Pendiomidul este un deconectant ganglionar pur (în special pe ganglioni simpatici), neavînd acţiuni secundare. După administrarea intravenoasă, tensiunea arterială scade mult, dar mai puţin durabil decît după hexametoniu.

Este un medicament de folosit numai în spital, în tratamente individualizate şi sub controlul permanent al tensiunii arteriale. Se începe cu doze mici, care apoi se cresc progresiv pînă la stabilirea dozei active.

După administrare orală de 0,1 g, hipotensiunea durează 4—6 ore.

Nu va fi folosit la cardiaci sau la bolnavi vîrstnici.

Scanned with OKEN Scanner

ANESTEZICE LOCALE

Anestezia locală este metoda prin care se realizează suspendarea temporară şi reversibilă a sensibilităţii (dintr-un teritoriu al organismului) şi în special a sensibilităţii dureroase.

Folosite în anumite concentraţii, anestezicele locale îşi exercită acţiunea asupra receptorilor periferici din tegumente, mucoase, ţesuturi şi organe (anestezia terminală), cît şi asupra conducerii printr-un trunchi nervos (anestezie de conducere). Pentru folosirea lor clinică, trebuie să îndeplinească mai multe condiţii, printre care citäm: efectul anestezic să fie durabil şi intens; să nu fie toxice pentru organismul în care se introduc; să aibă efecte secundare cît mai puţine, atît locale (traduse prin iritaţia nervilor), cît şi generale (acţiuni toxice asupra sistemului nervos central).

Dat fiind faptul că în majoritatea lor şi cele mai folosite în practica clinică se administrează pe cale parenterală, substanţele trebuie să fie solubile, să fie sterilizabile şi să aibă o anumită stabilitate în soluţie.

Aceste substanţe au o importanţă cu totul deosebită în anesteziologie, fără însă a ignora multiplele lor folosiri şi în alte domenii nechirurgicale ale medicinei. Astfel, în disciplinele medicale sînt folosite pentru infiltraţii în anumite zone reflexogene sau zone dureroase, în scopul suprimării transmiterii impulsurilor nervoase, care întreţin o tulburare locală sau generală.

Altele (procaina) posedă şi efecte sedative, antispastice, trofice, antifibrilatorii etc.

1. *Anestezia de conducere* (obţinută prin injectarea substanţei într-un trunchi nervos) interesează întreaga regiune deservită de nervul sau nervii supuşi anesteziei.

Scanned with OKEN Scanner

În raport cu distanța față de măduvă, anestezia de conducere se subîmparte în:

a) *rahianestezie:* anestezia nervilor rahidieni în traiectul lor în spațiul subdural. Substanța se injectează în spațiul subarahnoidian, în l.c.r. (T_6—L_2);

b) *anestezia peridurală* interesează nervii rahidieni în drumul lor de la locul de ieșire din *dura mater* și pînă la gaura de conjugare;

c) *anestezia paravertebrală* interesează nervul de la ieșirea din gaura de conjugare și pînă la locul de formare a plexurilor nervoase;

d) *anestezia plexurilor* (anestezie plexală) pentru plexurile cervical, brahial etc.;

e) *anestezia tronculară* interesează nervul după emergența acestuia din plexuri (de exemplu, nervii median, radial etc.).

2. *Anestezia prin infiltrație* se realizează prin injectarea substanței anestezice strat cu strat în țesuturi, în zona în care va avea loc intervenția chirurgicală. Prin această modalitate sînt anesteziate mai ales ramurile nervoase mici din regiunea respectivă.

3. *Anestezia de suprafață sau de contact* se realizează prin aplicarea substanțelor anestezice pe suprafața mucoaselor sau a corneei, în scopul calmării durerii sau pentru efectuarea anumitor examene paraclinice (endoscopii). Pentru aceste motive, anestezia de suprafață este larg folosită în otorinolaringologie, oftalmologie, urologie.

4. *Anestezia pe cale vasculară* se obține prin introducerea substanței în vene, artere sau în spongioasa osoasă.

Anestezia de conducere se mai numește și regională; cea de infiltrație — locoregională, cea de suprafață este anestezia locală propriu-zisă.

Personalul medical trebuie să aibă în vedere și unele aspecte clinice, care pot surveni în timpul anesteziei locale și anume:

— relaxarea motorie, uneori utilă și de dorit în desfășurarea actului chirurgical, alteori însă periculoasă, mai ales cînd este angajată dinamica respiratorie;

— vasodilatația urmată de prăbușirea tensiunii arteriale produsă de unele anestezice locale poate fi periculoasă (mai ales după rahianestezie), cauză de accidente uneori severe;

— anestezicele locale vor fi folosite cu prudență la bolnavii cu labilitate vegetativă, deoarece uneori pot apărea reflexe cardioinhibitorii, hipotensiune pînă la lipotimie.

Cocaina este alcaloidul extras din frunzele de *Eritroxilon coca* (arbust originar din America de Sud). Se prezintă sub formă de pulbere cristalină, cu gust amărui. Sarea clorhidrică a cocainei este solubilă în apă. Soluțiile nu sînt sterilizabile termic (prin fierbere) deoarece se descompun. Concentrațiile folosite în practica spitalicească variază între 1 și 10%.

Scanned with OKEN Scanner

Acţiunile cocainei sînt de două tipuri:

a) *locale* (anestezic şi vasoconstrictor local);

b) *generale* (provocate de resorbţia alcaloidului).

Acţiunea anestezică locală este puternică şi relativ de durată. Pierderea sensibilităţii apare după 2—3 minute de la pătrunderea alcaloidului în mucoasă şi durează între 15 şi 30 de minute. Afectează, în mod obişnuit, sensibilitatea dureroasă, tactilă şi termică. Anestezia realizată prin cocaină este tipul de anestezie de suprafaţă, ea fiind folosită mai ales în oftalmologie şi otorinolaringologie.

Este necesar să se atragă atenţia celor care realizează o astfel de anestezie (de suprafaţă) că substanţa produce vasoconstricţia mucoaselor. După instilare în sacul conjunctival, sclerele devin palide şi dispare reflexul de clipire. Corneea nemaifiind umectată prin secreţia lacrimală se usucă şi se ulcerează. Pentru aceste neajunsuri, este obligatoriu să se aplice un pansament ocluziv pe ochiul bolnavului timp de 1—2 ore după efectuarea anesteziei.

De asemenea nu va fi instilată bolnavilor glaucomatoşi, producînd creşterea tensiunii intraoculare.

În otorinolaringologie, soluţia de cocaină este folosită pentru badijonare şi pulverizare, fie pentru efectuarea unor intervenţii chirurgicale, fie pentru realizarea unor manevre şi investigaţii paraclinice (intubaţie traheală, bronhoscopie etc.).

Niciodată soluţiile de cocaină nu se vor administra parenteral deoarece: nu se pot steriliza; provoacă necroze întinse (substanţă simpatomimetică puternic vasoconstrictoare); prin resorbţie, pătrunde în circulaţia generală, unde produce efecte toxice importante.

Aceste efecte prin resorbţie sînt posibile şi după aplicarea pe o mucoasă bogat vascularizată (mucoasa amigdaliană şi faringiană), fapt care impune ca soluţiile folosite în aceste zone să aibă în mod obişnuit o concentraţie mică, iar dozarea lor să fie făcută cu precizie.

Cocaina are importante efecte generale, ca urmare a resorbţiei substanţei după aplicarea pe mucoase a unor soluţii de concentraţie mare.

Asupra sistemului nervos central, cocaina are, la începutul acţiunii, efecte stimulatorii (stimulare psihomotorie, îndepărtarea senzaţiei de oboseală şi creşterea funcţiilor mintale), urmate de deprimare, la început a centrilor nervoşi superiori, apoi a celor inferiori (nelinişte, confuzie mintală şi chiar delir; uneori pot apărea convulsii, după care urmează o adevărată deprimare nervoasă, moartea fiind produsă prin paralizia centrilor bulbari).

Cocaina este un simpatomimetic puternic, efectele ei fiind reprezentate de: vasoconstricţie, hipertensiune arterială, midriază activă. Prin aceste acţiuni, cocaina măreşte efectul anestezic local în intensitate şi în durată şi totodată scade sîngerarea şi edemul mucoaselor.

Scanned with OKEN Scanner

Cocaina este contraindicată bolnavilor cardiaci, arterioscleroşi, basedowieni, glaucomatoşi. Nu va fi niciodată aplicată pe suprafeţe largi, denudate şi pe mucoase congestionate.

Intoxicaţia cronică (eufomania cocainică) nu apare în mod obişnuit după folosirea terapeutică (ca la morfină), ci prin contaminare de la alţi cocainomani, care-şi caută adepţi pentru acest viciu.

Cocainomanul prizează substanţa, care se absoarbe prin mucoasa nazală şi trece apoi în circulaţia generală. Ajungînd în sistemul nervos central produce o stimulare, o stare de euforie şi halucinaţii plăcute. Apare senzaţia de creştere a forţei musculare şi intelectuale şi dispariţia senzaţiei de foame.

Ca urmare a administrării cronice de cocaină, apar alterările personalităţii: halucinaţii auditive, tactile şi vizuale, mania persecuţiei, insomnii, tulburări digestive (greţuri, inapetenţă, anorexie), slăbiciune fizică intensă; în final, moartea eufomanilor cocainici se produce prin infecţii intercurente.

Tratamentul intoxicaţiei cronice este dificil şi se efectuează numai în instituţii spitaliceşti specializate în dezintoxicare.

De obicei, cocaina se întrerupe brusc, deoarece sindromul de abstinenţă este moderat ca intensitate şi nepericulos. Este însă necesară supravegherea continuă a intoxicatului şi psihoterapie în scopul reeducării individuale.

Date fiind nenumăratele inconveniente, folosirea în practică clinică a cocainei este limitată aproape numai în otorinolaringologie, sub formă de clorhidrat, în soluţie de 5—10%.

Doza maximă de folosit pentru o dată nu trebuie să depăşească 30 mg, adică XII picături din soluţia 5%.

Procaina (novocaina) este un produs de sinteză, pornind de la acidul paraaminobenzoic, cu acţiune anestezică locală de durată relativ scurtă — aproximativ 20 minute.

Este cel mai important şi mai puţin toxic derivat al acidului paraaminobenzoic, datorită hidrolizării sale rapide în organism, realizată de către procainesteraza hepatică (în boli ale parenchimului hepatic metabolizarea se face mai încet).

Se prezintă ca o pulbere cristalină, incoloră, inodoră şi cu gust amar. Este hidrosolubilă, iar soluţiile sînt sterilizabile.

Procaina posedă calităţile anesteziculuí de profunzime, de conducere şi infiltraţie. Activitatea anestezică locală este intensă şi total reversibilă; nu produce tulburări sau leziuni ale ţesuturilor.

Este o substanţă vasodilatatoare. Această acţiune este dezavantajoasă în unele anestezii locale (de exemplu în stomatologie). Pentru combaterea efectului vasodilatator, se adaugă soluţiei de procaină adrenalină în proporţie de 0,5 ml din soluţia 1‰ pentru 100 ml soluţie de pro-

Scanned with OKEN Scanner

cainã. Prin aceasta se împiedicã resorbţia în circulaţia generalã, prelungindu-se în mod evident acţiunea.

Vasodilataţia obţinutã prin injectarea intravenoasã sau intraarterialã de procainã constituie un avantaj şi este folositã pentru tratamenul unor spasme vasculare periferice.

Procaina stimuleazã sistemul nervos central, producînd hiperexcitabilitate, accelerarea ritmului respirator, agitaţie şi tremurãturi; în doze toxice, produce deprimarea centrilor respirator, vasomotor şi termoreglator.

Are acţiune antispasticã, mai ales asupra musculaturii netede a vaselor şi tubului digestiv, fiind folositã pentru combaterea spasmelor acestora. Se pare cã aceastã acţiune s-ar datora însumãrii efectelor directe asupra musculaturii netede, asupra sistemului nervos central şi asupra ganglionilor vegetativi.

Acţiunea anestezicã localã asupra mucoaselor este de aproximativ 10 ori mai micã decît aceea a cocainei. În schimb, procaina este un bun anestezic de infiltraţie sau conducere, efectul apãrînd dupã 4—6 minute şi durînd 30—60 minute.

Prin descompunere în organism, eliberează acidul paraaminobenzoic, care posedã efecte trofice tisulare, fapt care recomandã procaina în tratamentul bãtrîneţii sau al altor boli distrofice.

Accidente. Cu toate cã este cel mai puţin toxic dintre anestezicele locale, procaina provoacã uneori accidente grave, chiar mortale, şi în mod deosebit la cei sensibili (se va testa sensibilitatea).

În special dupã injectarea intravenoasã pot apãrea: agitaţie, confuzie, delir, apoi hipotensiune, bradicardie, paloare, cianozã, respiraţie superficialã, transpiraţie, greaţã, vãrsãturi şi convulsii. Moartea se produce prin paralizie bulbarã.

Tratamentul acestor accidente constã din oprirea imediatã a administrãrii substanţei (chiar de la primele semne), respiraţie artificialã şi administrare de oxigen.

Procaina este contraindicatã în insuficienţa hepaticã şi renalã avansatã deoarece nu este inactivatã şi apare pericolul de supradozare; de asemenea este contraindicatã la persoanele sensibile la procainã. Este necesarã, în mod deosebit, o anamnezã corectã asupra unei eventuale sensibilitãţi.

Procaina este incompatibilã cu sulfamidele şi P.A.S. din cauza eliberãrii metabolice a acidului paraaminobenzoic, factor de creştere pentru germeni. Din acelaşi motiv, nu se recomandã injectarea în ţesuturile infectate.

Procaina se foloseşte sub formã de clorhidrat, în soluţie de concentraţii diferite în raport cu scopul urmãrit: pentru infiltraţii, se injec-

Scanned with OKEN Scanner

tează soluția 0,25—0,5%; pentru blocarea nervilor, soluția 1—2%; pentru rahianestezie, soluția 8%.

Pentru obținerea efectelor generale, procania se injectează intravenos, lent, în soluție 0,5%, 10 ml.

Procaina este prezentată în fiole care conțin soluții apoase injectabile 1%, 2%, 4% și 8%.

Modul de administrare și posologia (a se vedea în text).

Procainā cu adrenalină: soluție apoasă injectabilă conținînd procainā hidroclorică 0,08 g, adrenalină 0,06 mg.

Lidocaina (*Xilina*) este unul dintre cei mai buni anestezici locali. Soluțiile de xilină pot fi sterilizate perfect deoarece nu se descompun prin fierbere. Este activă administrată pe cale parenterală, cît și ca anestezic de suprafață. Comparativ cu procaina, efectele sale anestezice sînt de 2 ori mai puternice ca ale acesteia. Are toxicitate asemănătoare cu aceea a procainei, numai pentru concentrațiile mai mici (0,5%); în schimb, concentrațiile mari expun mai frecvent la accidente, toxicitatea fiind în aceste condiții de 2—3 ori mai mare.

Efectul se instalează imediat și durează în infiltrații, 4—5 ore, iar în rahianestezii, 60—90 minute. Este folosită în toate tipurile de anestezie locală: în anestezie de suprafață se folosește soluția 2%; pentru infiltrații soluția 0,25—0,5%; pentru anestezia tronculară soluția 1% și pentru rahianestezie soluție 5%.

Supradozarea produce hipotensiune, paloare, transpirații difuze, grețuri, vărsături, convulsii, deprimare respiratorie și colaps.

Se poate administra persoanelor sensibile la procainā și adrenalină.

Xilina este prezentată în fiole, care conțin o soluție apoasă injectabilă 0,5%, 2% și 4%.

Xilina cu adrenalină este o soluție apoasă injectabilă de xilină 2% și 0,003 g% adrenalină.

Modul de administrare și dozajul (a se vedea în text).

Scanned with OKEN Scanner

HORMONI ŞI ANTAGONIŞTI AI HORMONILOR

Hormonii sînt substanţe chimice cu o mare diversitate structurală, cu activităţi fiziologice specifice, produşi ai glandelor cu secreţie internă (glandele endocrine). Aceste glande nu posedă canale excretoare, produsele lor (hormonii) fiind eliminate direct în circulaţie, iar prin intermediul sîngelui îşi exercită acţiunea asupra diferitelor organe sau ţesuturi. Acţiunea lor fiind specifică — de biocatalizatori — reglează metabolismul intermediar în ansamblu şi, prin aceasta, intervin în creşterea, nutriţia şi buna funcţionare a diferitelor organe.

Obişnuit, sînt folosiţi în practica medicală în primul rînd pentru a substitui funcţiile glandelor deficiente; alteori, ca substanţe stimulante ale secreţiilor unor glande a căror activitate este sub valorile fiziologice; în unele situaţii clinice, inhibă activitatea altor glande endocrine.

Iniţial, au fost obţinuţi ca preparate sau extracte din diferite glande endocrine. Ulterior, după stabilirea formulelor structurale, au fost sintetizaţi sau izolaţi în stare pură din diferite glande.

Normal, există o strînsă legătură între acţiunile tuturor glandelor endocrine, realizîndu-se în acest fel un tot fiziologic, care se influenţează şi se reglează reciproc (unele glande endocrine, prin hormonii lor, acţionează sinergic, în timp ce altele sînt antagonice).

Pe de altă parte, există o strînsă legătură cu sistemul nervos central, care coordonează în ansamblu activitatea glandelor endocrine; în acelaşi timp, activitatea nervoasă este influenţată de către hormonii eliberaţi de aceste glande.

În ultimul timp, s-au introdus în terapeutică medicamente care modifică funcţionarea glandelor endocrine sau activarea hormonilor, în

Scanned with OKEN Scanner

sensul că inhibă sau antagonizează efectele lor asupra organelor (de exemplu medicamentele antitiroidiene).

HORMONII CORTICOSUPRARENALI

Hormonii corticosuprarenali, comparativ cu ceilalți hormoni, sînt, în prezent, cei mai folosiți în practica medicală, fie sub formă de corticosteroizi naturali, dar mai ales sub formă de produși de sinteză, cu eficacitate clinică mult superioară.

Corticosuprarenala secretă, în mod obișnuit, trei tipuri de hormoni:

a) hormoni glucocorticoizi (cortizolul — hidrocortizonul sau compusul F);

b) hormoni mineralocorticoizi (aldosteronul);

c) hormoni androgeni.

Cantitatea de hormoni secretați în 24 de ore de adultul tînăr de ambele sexe este de: 0,025 g cortizol (hidrocortizon), 0,002 g corticosteron și 0,002 mg aldosteron. În cursul vieții, variațiile secreției hormonilor corticoizi sînt mici; în schimb, aceste variații sînt foarte mari în ceea ce privește eliberarea de hormoni androgeni (aproape nu sînt secretați de copil și la bătrîneță scad progresiv cu vîrsta).

Metabolizarea cortizolului se face în ficat, relativ repede. Astfel, după administrarea unei doze unice, după 24 de ore se găsesc în urină, sub formă de metaboliți, aproximativ 80%, iar după 48 de ore eliminarea este practic totală.

Majoritatea acestor metaboliți sînt glicuronoconjugați, ficatul avînd un rol deosebit în reducerea moleculei de cortizol, fapt care explică de ce în unele stări clinice deosebit de grave (de exemplu în șoc), cantitatea de cortizol din sînge este foarte crescută (perioada de înjumătățire fiziologică a cortizolului crește în insuficiența hepatică de la 100 minute la 5 ore).

Există substanțe medicamentoase (de exemplu fenilbutazona), care reduc metabolizarea cortizolului de către celula hepatică; excesul de bilirubină sanguină încetinește metabolismul, datorită competiției pentru glicuronoconjugare între cortizol și bilirubină în celula hepatică. Încetinirea metabolizării cortizolului a putut fi demonstrată și în cursul sarcinii (ficat obosit de sarcină) sau în stări grave (șoc) în care ficatul nu mai poate îndeplini funcțiile lui metabolice datorită hipoxiei sau anoxiei.

Reglarea secreției corticosuprarenalei se realizează printr-un mecanism complex (nervos și umoral), în care intervin mai mulți factori. Aceștia sînt: hormonul adrenocorticotrop al hipofizei anterioare (ACTH, corticotrofin — vezi hormonii hipofizari); hipotalamusul (care stimulează

hipofiza pentru producerea de ACTH); stimularea directă a corticalei suprarenale prin factori umorali (în primul rînd ionii de Na^+ şi K^+).

Funcţia principală a glandelor suprarenale este menţinerea homeostaziei, avînd un rol deosebit în reglarea volumului şi compoziţiei umorilor organismului, precum şi un rol la fel de important în răspunsul organismului faţă de agresiune. Este cunoscut faptul că, sub influenţa agresiunilor, creşte foarte mult activitatea secretoare a cortexului suprarenal.

HORMONII GLUCOCORTICOIZI

Hormonii glucocorticoizi posedă o seamă de efecte metabolice dar determină şi numeroase incidente şi chiar veritabile accidente, care vor fi prezentate în cele ce urmează.

Metabolismul glucidic este puternic influenţat de hormonii glucocorticoizi.

În situaţia în care există un exces de cortizol endogen (ca în boala Cushing) sau se administrează, în scop terapeutic, cantităţi mari de corticosteroizi, apar în mod frecvent tulburări ale metabolismului hidrocarbonat: scade toleranţa la glucoză şi glicemia are tendinţa la creştere.

Datorită acţiunii lor antiinsulinice scade utilizarea periferică a glucozei. Creşte producerea de glucoză, prin stimularea glucozo-6-fosfatazei hepatice; stimulează neoglicogeneza hepatică, pe seama proteinelor, cu creşterea consecutivă a glicogenului hepatic.

Uneori, poate să apară glicozurie chiar în lipsa hiperglicemiei, ca urmare a creşterii filtrării glomerulare.

Riposta organismului se traduce prin creşterea cantităţii de insulină, care intervine în folosirea glucozei, în sinteza proteinelor şi a lipidelor.

În situaţia în care pancreasul endocrin este deficitar, apare diabetul cortizonic, care de obicei cedează după întreruperea corticoterapiei.

Metabolismul proteic. Excesul de hormoni glucocorticoizi duce la creşterea catabolismului proteic, urmat de pierderi importante ale proteinelor din muşchi, oase, vase etc.

Balanţa de azot este deficitară; creşte concomitent excreţia de uree, acizi aminaţi şi creatinină.

Favorizează eliminarea de acid uric, prin scoaterea acestuia din ţesuturi şi eliminării sale accelerate prin rinichi.

Metabolismul lipidic este influenţat prin mobilizarea lipidelor, care sînt redistribuite în alte teritorii ale organismului (faţă, gît, torace, abdomen), corespondentul obezităţii din sindromul Cushing. Aceste perturbări sînt mult diminuate de prezenţa în cantităţi suficiente a insulinei. În cazul în care insulina este insuficientă, se produce încărcarea

Scanned with OKEN Scanner

grasă a ficatului, cu creşterea concomitentă a colesterolemiei, a corpilor cetonici şi a fosfolipidelor.

Metabolismul hidroelectrolitic este apreciabil modificat de hormonii glucorticoizi. Cortizolul, cît şi produsele de sinteză, produc retenţie de apă şi de sodiu şi eliminare crescută de potasiu (K fuge din celulă, concomitent cu excreţia renală crescută).

Hormonii glucocorticoizi au efecte negative asupra ţesutului osos deoarece cresc mobilizarea calciului din oase; în acelaşi timp, există şi o excreţie renală crescută a acestuia. Pe de altă parte, împiedică absorbţia digestivă a calciului, fapt care duce indirect la hipocalcemie şi la fuga calciului din oase. Consecinţa este osteoporoza, veritabilă complicaţie, de obicei urmare a tratamentelor îndelungate.

Ţesăturile mezenchimale sînt mult afectate de hormonii glucocorticoizi. Aceştia inhibă creşterea ţesutului conjunctiv, a fibroblaştilor şi formarea de proteine de către fibroblaşti. Prin această acţiune, hormonii glucocorticoizi întîrzie repararea şi regenerarea ţesutului conjunctiv.

Acţiunea antiinflamatoare a cortizonicelor este pregnantă în inflamaţii de etiologii variate: microbiene, produse de metabolism, agenţi chimici sau reacţii antigen-anticorp.

Hormonii glucocorticoizi intervin în toate etapele inflamaţiei:

— etapa vasculară (cresc tonusul şi scad permeabilitatea capilarului);

— scad chemotaxia leucocitară şi fagocitoza (pericol ulterior pentru diseminarea infecţiei).

Se pare că ţesutul inflamator captează mai mult cortizol, ceea ce contribuie la suprimarea inflamaţiei.

Hormonii glucocorticoizi au acţiune antialergică, datorită foarte probabil împiedicării reacţiilor tisulare, reacţiilor de tip inflamator provocate de alergie, fără ca ei să intervină în reacţia antigen-anticorp, în formarea anticorpilor. Nu au acţiune antihistaminică.

Hormonii glucocorticoizi *blochează secreţia hipofizară* de hormon andrenocorticotrop (ACTH). Rezultatul este că tratamentele îndelungate duc la atrofia glandelor suprarenale, atrofie care, în mod obişnuit, este reversibilă odată cu oprirea medicaţiei hormonale.

Hormonii glucorticoizi influenţează favorabil *activitatea sistemului nervos central,* prezenţa lor fiind obligatorie pentru metabolismul normal al acestuia (de ex. în boala Addison, normalizează electroencefalograma). Totuşi, în cursul terapiei cortizonice pot apărea unele modificări psihice: euforie, insomnie, iritabilitate, instabilitate, anxietate, depresiune sau chiar unele psihoze de tip maniacal.

Influenţează în mod evident sîngele:

Hematopoieza este stimulată, înregistrîndu-se creşteri ale valorilor hemoglobinei şi creşterea hematocritului.

Scanned with OKEN Scanner

Eozinofilele circulante scad în proporţie de 50—60%, concomitent cu scăderea limfocitelor, scădere legată de inhibarea ţesutului limfoid de către hormonii glucocorticoizi (scade volumul ganglionilor limfatici, al timusului şi al splinei); cresc în schimb polinuclearele neutrofile.

BIOSINTEZA CORTICOSTEROIZILOR

Din punct de vedere chimic, hormonii corticosuprarenalei fac parte din grupa hormonilor steroizi, de unde denumirea de corticosteroizi ori „corticoizi". Ei sînt constituiţi dintr-un lanţ de 21 de atomi de carbon, avînd la bază ciclul pentanoperhidrofenantrenic, ce se caracterizează prin prezenţa unei duble legături ($C_4=C_5$), a unei grupări cetonice nesaturate (—C=O) la C_3 şi a unui lanţ lateral de 2 atomi de carbon la C_{17}, a unui oxigen cetonic la C_{20} şi o grupare hidroxilică primară la C_{21} (lanţ lateral α-cetonic; —CO—CH_2OH).

Steroizii corticosuprarenali se deosebesc între ei prin funcţii oxigenate suplimentare la C_{11} şi C_{17}. Diferenţele structurale modifică profund proprietăţile lor biologice, constituind un aspect particular al relaţiilor dintre structură şi activitate. Aceste diferenţe privesc mai ales capacitatea de menţinere în viaţă a animalelor suprarenalectomizate şi de corectare a manifestărilor de insuficienţă corticosuprarenală. În mare se poate spune că steroizii cu atomi de oxigen la C_{11} şi C_{17} (11, 17-oxisteroizii: cortizonul, hidrocortizonul) influenţează metabolismul intermediar într-un mod mult mai general decît compuşii 11-dezoxisteroizi, care influenţează în primul rînd metabolismul electrolitic.

Biosinteza corticosteroizilor de către celulele corticalei suprarenalei, dispuse în cele 3 straturi caracteristice (glomerular, fasciculat şi reticulat) se face plecînd de la colesterol şi chiar de la molecule mai mici (acetatul). În această biosinteză, un rol important activant îl are vitamina C, care acţionează ca sistem oxidoreductor reversibil (corticosuprarenala este foarte bogată în vitamină C). În urma administrării de ACTH, cantitatea de vitamină C din glandă scade paralel cu biosinteza hormonală.

Administraţi ca medicamente, corticosteroizii (sub formă de acetaţi) se absorb bine pe diferite căi (orală, intramusculară, intracavitară), într-un ritm care variază cu tipul de hormon şi de preparat. În organism, metabolismul atît al steroizilor endogeni, cît şi al celor exogeni se face prin transformarea lor reciprocă în forme active (spre exemplu: hidrocortizon ⇌ cortizon), cît şi în forme inactive. Inactivarea lor (mai ales în ficat) se face prin reducerea grupării cetonice de la C_3 şi a grupării oxidrilice de la C_{21} şi apoi degradarea lanţului lateral de la C_{17}, formîndu-se 17-cetosteroizi. Aceştia se elimină sub formă conjugată (ca sulfaţi sau ca acid glicuronic). Dozarea 17-cetosteroizilor din urină constituie

Scanned with OKEN Scanner

una din metodele ce orientează asupra capacității secretoare a cortexului suprarenal.

Modificările formulei cortizonului au dus la obținerea de derivați cu proprietăți sensibil diferite. Efortul mare a fost îndreptat înspre creșterea puterii antiinflamatoare și scăderea sau eliminarea, pe cît posibil, a efectelor secundare.

INDICAȚIILE HORMONILOR GLUCOCORTICOIZI

Hormonii glucocorticoizi sînt folosiți ca tratament de substituție, acolo unde există o insuficiență absolută sau relativă în acești hormoni sau sînt frecvent folosiți pentru acțiunea lor farmacologică proprie.

Tratament de substituție. *Boala Addison* constituie una din indicațiile de bază ale corticoterapiei, reprezentînd în același timp un mare succes al endocrinologiei moderne, ținînd cont că înainte de aceste medicamente majoritatea bolnavilor se pierdeau în cîteva luni de zile. Boala se datorează distrugerii masive a corticosuprarenalelor (de ex. prin tuberculoză).

Tratamentul se face obișnuit în instituții spitalicești specializate, folosind la început asocierea între hormonii mineralocorticoizi (dezoxicorticosteron — DOCA), care echilibrează în primă urgență bilanțul de Na și K, la care se asociază și hormonii glucocorticoizi (aceștia avînd o capacitate redusă de reținere a electroliților).

Tratamentul bolii Addison numai cu hormonii mineralocorticoizi nu este de recomandat, deoarece în afara corectării metabolismului hidroelectrolitic, aceștia nu influențează și alte metabolisme. Lipsit de hormonii glucocorticoizi, bolnavul addisonian are o rezistență scăzută față de agresiunile mediului exterior. Efortul, infecțiile intercurente etc. pot declanșa o insuficiență corticosuprarenală acută, care poate fi fatală.

Hormonii glucocorticoizi corectează tulburările metabolismului glucidic, refac apetitul, cresc greutatea corporală și forța musculară; cresc capacitatea de muncă și rezistența la agresiunile din modul exterior.

Bolnavii suprarenalectomizați sînt supuși, de obicei, aceluiași tratament ca și addisonienii.

Sindromul Waterhouse-Friedrichsen se datorează insuficienței suprarenale acute, ca urmare a unor hemoragii întinse în glandele suprarenale. Acest sindrom este prezent, de obicei, în unele boli infecțioase grave (șoc endotoxinic, septicemie cu meningococ etc.).

În asemenea tablou clinic, de gravitate excepțională, tratamentul hormonal va fi de obicei masiv, impus pe de o parte de insuficiența corticosuprarenală, iar pe de altă parte de necesitatea crescută de hormoni, ca urmare a violenței infecției.

Scanned with OKEN Scanner

Tratamente farmacologice cu hormoni glucocorticoizi. Indicaţiile hormonilor glucocorticoizi sînt fundamentate pe efectul antiinflamator, de scădere a hipersensibilităţii, pe efectul antiproliferativ, cel de scădere a permeabilităţii capilare, cît şi pe unele efecte metabolice.

Boala reumatismală constituie una din indicaţiile majore ale corticoterapiei. Este bine ca tratamentul să fie început cît se poate de precoce (de ex. în cardita reumatismală), deoarece o leziune organică odată constituită nu mai retrocedează.

Tratamentul cu hormoni glucocorticoizi va fi continuat pînă la stabilizarea clinică şi biologică a bolnavului şi va fi totdeauna asociat cu un tratament antiinfecţios.

În *poliartrita cronică evolutivă,* hormonii glucocorticoizi sînt folosiţi atît în faza acută, exsudativă, cît şi în faza proliferativă. Tratamentul bolii este de lungă durată, fiind necesară, de obicei, asocierea cu salicilaţi, derivaţi pirazolonici sau cu antimalarice de sinteză.

Bolile alergice beneficiază de tratamentul cu hormoni glucocorticoizi: astmul bronşic sau starea de rău astmatic (de obicei în asociere cu terapia antiinfecţioasă); la fel de utili sînt pentru tratamentul sindromului Löffler şi edemul Quincke, cît şi în formele severe ale bolii serului.

Bolile dermatologice reprezintă un cîmp larg de aplicare a hormonilor glucocorticoizi: lupusul eritematos diseminat beneficiază de tratament hormonal cu excepţia leziunilor renale care evoluează chiar sub tratament.

Pemfigusul vulgar este ameliorat, însă numai după cure îndelungate şi cu doze mari, care adeseori nu sînt lipsite de accidente.

Dermita exfoliativă este influenţată relativ repede de tratamentul hormonal.

În bolile infecţioase, terapia hormonală este considerată ca adjuvant pentru tratamentul unor forme severe de boală, urmărindu-se mai ales blocarea acţiunii unor toxine bacteriene (în special endotoxine) sau a unor reacţii hiperergice. Folosirea lor în asemenea situaţii se va face numai sub protecţia unui tratament antiinfecţios eficace şi sigur. Pentru siguranţă, se recomandă ca durata curelor hormonale să fie scurtă, pînă la îndepărtarea pericolului imediat.

S-au înregistrat succese în tratamentul tuberculozei diseminate pe cale hematogenă, al unor forme de tuberculoză pulmonară cu reacţii exsudative puternice, al pleureziei şi meningitei tuberculoase etc.

Este corect ca administrarea hormonilor glucocorticoizi să se instituie numai după ce s-a observat că tratamentul tuberculostatic folosit duce la ameliorarea evidentă a stării clinice a bolnavului.

Pot fi folosiţi (cu deosebită grijă) pentru tratamentul unor forme foarte severe de septicemie, în scarlatina hipertoxică, în febra tifoidă cu

Scanned with OKEN Scanner

fenomene toxice, cît și în șocul infecțios cu germeni gramnegativi (șocul infecțios endotoxinic).

Beneficiază de tratament cu hormoni glucocorticoizi unele din complicațiile nervoase ale unor boli virale: encefalita morbilioasă, gripală sau vaccinală; hepatita virală cu alură severă sau formele clinice cu evoluție mai prelungită.

Bolile de sînge sînt un domeniu în care hormonii glucocorticoizi sînt larg folosiți (de ex. hemopatiile maligne — leucozele — reticulozele maligne, sindroamele de insuficiență mielopatică prin aplazie sau hipoplazie medulară).

CONTRAINDICAȚIILE TERAPIEI CU HORMONI GLUCOCORTICOIZI

În mod obișnuit, cînd acești hormoni sînt folosiți ca tratamente de substituție, nu există contraindicații. De asemenea nu există contraindicații nici pentru tratamentele de scurtă durată, cînd viața bolnavului este în pericol.

Contraindicațiile care vor fi luate în considerare (numai în situațiile în care tratamentele sînt de lungă durată) sînt:

a) existența în antecedentele bolnavului a unui ulcer gastric sau duodenal, chiar în perioada de acalmie clinică; b) sindromul Cushing; c) osteoporoza; d) hipertensiunea arterială într-un stadiu clinic avansat; e) sarcina în primele luni (pot cauza malformații); f) existența în trecutul bolnavului sau chiar în momentul instituirii tratamentului a unor boli psihice; g) infecții cauzate de germeni rezistenți și care nu pot fi stăpînite prin medicația antiinfecțioasă actuală.

Personalul medical care folosește terapia cu hormoni glucocorticoizi trebuie să întrerupă tratamentul în toate cazurile în care există un contact cu o boală eruptivă.

Întreg corpul medical trebuie să fie convins că hormonii glucocorticoizi expun la accidente, unele dintre ele fiind de o gravitate deosebită. Instituirea tratamentului hormonal de durată trebuie făcută cu grijă deosebită; trebuie cunoscute pericolele posibile și recunoscute clinic cînd ele se produc. De aceea este necesar să se țină seamă de anumite norme, mai ales pentru tratamentele de lungă durată:

— hormonii glucocorticoizi vor fi administrați numai în cazurile de necesitate absolută și în doza minimă eficace;

— regimul alimentar va fi sărac în clorură de sodiu;

— se va administra bolnavului, după un anumit timp, clorură de potasiu, 1—2 g/zi sau sucuri de fructe și zarzavaturi;

— se vor administra, din cînd în cînd, hormoni androgeni, pentru a împiedica osteoporoza și atrofia corticalei sprarenalei;

Scanned with OKEN Scanner

— se va asocia (mai ales în tablourile infecţioase severe) tratamente antiinfecţioase eficiente;

— tratamentele îndelungate nu vor fi întrerupte brusc, ci progresiv, descrescînd.

FENOMENE SECUNDARE TRATAMENTULUI CU HORMONI GLUCOCORTICOIZI

Hipercortizonismul (hipercorticismul) apare, de obicei, după tratamente de durată. Bolnavul prezintă o poftă de mîncare excesivă, creştere în greutate, edeme, depuneri de grăsimi în special în regiunile cefei şi supraclaviculară; faţa semiovalară; devine fie euforic, fie irascibil şi nervos.

Se înregistrează tulburări ale ciclului menstrual şi hipertensiune arterială.

Hipercortizonismul este una din cauzele de întrerupere a tratamentului, cu excepţia bolnavilor a căror viaţă este în pericol.

Atrofia suprarenală, consecinţă a scăderii secreţiei de ACTH, este o tulburare de obicei reversibilă, chiar dacă tratamentele au fost mai îndelungate. Clinic, atrofia suprarenală se traduce prin: greţuri, scăderea apetitului, pierdere în greutate, astenie marcată, cefalee şi nelinişte. Durata acestor tulburări este de cîteva zile, după care ele se remit fără nici un tratament.

Tulburările gastrointestinale sînt relativ frecvente: epigastralgii, dureri abdominale, pirozis şi tulburări dispeptice (dispar aproape imediat după întreruperea tratamentului).

Hormonii glucocorticoizi agravează ulcerul gastric sau duodenal sau pot reactiva un ulcer latent (declanşează uneori perforaţii de tub digestiv).

Scăderea rezistenţei la infecţii este un fapt deosebit de important. De aceea se impune obligativitatea unei anamneze amănunţite, cît şi un examen clinic complet, în scopul de a depista eventualele focare infecţioase latente.

Favorizează infecţia cu ciuperci (mai ales bucofaringiene), independent de administrarea concomitentă a unui antibiotic.

Diabetul zaharat nu constituie în realitate o contraindicaţie a tratamentului, cu condiţia măririi dozei de insulină (pentru combaterea efectului hiperglicemiant). Cortizonicele sînt mult mai periculoase la bolnavii cu un diabet latent, pe care-l pot manifesta clinic, împingîndu-l pînă la coma diabetică.

De aceea, investigarea metabolismului glucidic este obligatorie la începutul tratamentului cortizonic.

Osteoporoza este favorizată de curele îndelungate de cortizon, tulburare explicată prin catabolismul proteic excesiv.

Scanned with OKEN Scanner

Este bine și corect ca în timpul tratamentelor îndelungate cu hormoni corticoizi să se administreze concomitent anabolizante, vitamine din grupul D și un regim foarte bogat în proteine.

Accidentele nervoase sînt de obicei minore (euforie excesivă, iritabilitate); alteori, apar chiar psihoze de tip maniacal. În cazul primelor tulburări, se recomandă asocierea de sedative; în cel de al doilea caz, se recomandă internarea bolnavului în servicii specializate și folosirea medicamentelor neuroleptice.

HORMONI GLUCOCORTICOIZI FOLOSIȚI OBIȘNUIT ÎN PRACTICA MEDICALĂ CURENTĂ

Hidrocortizon (Hydrocortisonum acetylatum) este prezentat în fiole care conțin o suspensie apoasă injectabilă 25‰ (25 mg/fiolă de 1 ml). Este folosit în administrare parenterală, cu acțiune antiinflamatoare, mai ales pentru tratamentul afecțiunilor articulare. În mod practic (după prealabilă agitare a suspensiei), se injectează, intra- sau periarticular, 1—2 ml din soluția de hidrocortizon.

Se recomandă o atenție deosebită asupra sterilizării instrumentarului, cît și a mîinilor celui care efectuează injecția.

Hidrocortizon hemisuccinat este prezentat în fiole de 5 ml, care conțin 0,025 g/ml în soluție de glicerinformol și 1 fiolă cu 5 ml solvent (apă distilată).

Posedă acțiunile hormonilor glucocorticoizi și este folosit, în mod obișnuit, pentru tratamentul insuficienței suprarenale acute, criza addisoniană acută, colaps și șoc, precomă și comă hepatică, laringită obstruantă severă (cauzată de edeme de glotă — de obicei virale), encefalite, stare de rău astmatic.

Doza zilnică se stabilește în raport cu gravitatea cazului (400—600—1 000 mg). Soluția se prepară extemporaneu. Durata tratamentului pe cale venoasă nu trebuie să depășească 24—48 de ore, după care se continuă cu hormoni glucocorticoizi administrați pe cale orală.

Prednison (Supercortil) este prezentat în comprimate de 0,001 și 0,005 g de Δ-cortizon.

Posedă indicațiile și contraindicațiile hormonilor glucocorticoizi.

Doza pentru un adult variază cu afecțiunea care va fi tratată, fiind calculată după greutatea corporală: 0,001—0,002 mg/kilocorp și pe zi.

Durata tratamentului depinde în general de boala tratată, urmărindu-se cu atenție incidentele și accidentele posibile.

Se recomandă ca prednisonul să fie administrat mai ales în timpul zilei, după mese, și după ce în prealabil mucoasa digestivă a fost protejată cu un pansament gastric (a se vedea medicația tubului digestiv).

Scanned with OKEN Scanner

Prednisolon (*Supercortisol*), prezentat în comprimate de 0,005 g hidrocortizon şi fiole de 0,025 g Δ-hidrocortizon (în suspensie apoasă injectabilă).

Posedă aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii ca şi produsele prezentate.

Dexametazon (Superprednol) este prezentat sub formă de comprimate de 0,0005 g de 16-α-metil-9-α-fluoro-Δ-hidrocortizon.

Este un glucocorticoid de sinteză care are o puternică acţiune antiinflamatorie.

Posedă aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii ca toţi hormonii glucocorticoizi. Acţiunea antiinflamatorie este de 190 de ori mai puternică comparativ cu hidrocortizonul; reţine mai puţin sodiu şi elimină la fel de slab potasiul. Influenţează redus metabolismul glucidic.

Este folosit în special pentru tratamentul reumatismului poliarticular acut, ciroză şi ascită.

HORMONII MINERALOCORTICOIZI

Sînt secretaţi de corticala suprarenalei, avînd o activitate foarte puternică asupra metabolismului hidroelectrolitic.

În lipsa lor, organismul pierde cantităţi exagerat de mari de Na şi Cl prin rinichi, concomitent cu retenţia crescută de K. În insuficienţa suprarenală, acest dezechilibru electrolitic duce la pierdere gravă de apă şi electroliţi (deshidratare accentuată şi hipotensiune, pînă la colaps).

Acetatul de dezoxicorticosteron (Mincortid) este un hormon corticosuprarenal, obţinut prin sinteză, care intervine în metabolismul hidromineral; produce retenţie de Na, Cl şi apă şi creşte eliminarea de K. Corectează tulburările hidroelectrolitice din cursul episoadelor acute ale bolii Addison.

Este prezentat în fiole de 1 ml, care conţin 0,005 şi 0,010 g, în soluţie uleioasă injectabilă.

Este folosit pentru tratamentul bolii Addison sau al altor forme de insuficienţă suprarenală acută; este util pentru tratamentul bolilor digestive acute (caracterizate prin pierdere mare de apă şi electroliţi); pentru tratamentul arsurilor grave.

Nu va fi folosit la bolnavii cu hipertensiune arterială, insuficienţă cardiacă şi renală.

Administrat în doză excesivă, produce retenţie exagerată de sodiu, cu apariţia de edeme, hipertensiune şi tulburări cardiace.

Doza pentru adult este de 0,005—0,010 g/zi, de administrat intramuscular în boala Addison; 0,010—0,020 g pentru tratamentul pierderilor mari de apă şi electroliţi; doza pentru copil variază între 0,001—0,005 g/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Aldosteronul (electrocortină) este un hormon mineraloreglator secretat de corticala suprarenalei, cu acţiune asemănătoare A.D.C.-ului, dar mult mai activ decît acesta: de 25—30 de ori în efectul de reţinere a Na şi de 5 ori în efectul de eliminare a K.

Spre deosebire de A.D.C., supradozarea aldosteronului nu provoacă retenţie excesivă de electroliţi şi apă. El este mai ales un echilibrant.

Aldosteronul este folosit pentru tratamentul bolii Addison (în doză de 0,2—0,5 mg/zi).

Antagoniştii specifici ai aldosteronului, de administrare orală, sînt *spironolactonele* (sintetizate chimic), cu efecte puternice asupra creşterii volumului urinar şi cu excreţie concomitentă de sodiu şi clor. Efectul spironolactonelor este mărit prin asociere cu sulfamidele diuretice.

HORMONII ANDROGENI

Hormonii androgeni, secretaţi de corticala suprarenalei, fac trecerea între hormonii corticali propriu-zişi şi hormonii genitali. Pe lîngă acţiunea lor reglatoare a funcţiilor sexuale, hormonii androgeni au şi unele proprietăţi anabolizante: activează sinteza proteinelor celulare şi cresc fixarea glicogenului, rezultînd o acţiune trofică asupra muşchilor scheletului, celulei hepatice şi miocardului.

HORMONII TIROIDEI ŞI PARATIROIDEI

HORMONII TIROIDIENI
(tiroxina şi triiodtironina)

Sînt secretaţi în celulele epiteliale ale glandei şi depuşi în interiorul acinilor, de unde sînt eliberaţi în funcţie de nevoile organismului.

Iodul este captat din sînge de către glanda tiroidă sub formă de iodură, din care, după oxidare se eliberează iodul elementar. Acesta iodează tiroxina (acid aminat) şi formează diiodtirozina. Din aceasta, prin cuplare oxidativă, se formează tiroxina şi triiodtironina, care sînt înglobate într-o substanţă proteică şi depozitate în glandă. Sub acţiunea unei enzime hidrolizante, complexul proteic format eliberează tiroxina şi triiodtironina, care reprezintă formele circulante active ale hormonului tiroidian.

Activitatea glandei tiroide este reglată de hormonul tireotrop secretat de hipofiza anterioară (tireostimulina), care creşte ritmul de captare a iodului de către glanda tiroidă şi stimulează hidroliza enzimatică a complexului proteic, cu eliberarea hormonului activ.

Scanned with OKEN Scanner

În organism, hormonii tiroidieni stimulează metabolismul tisular prin intensificarea arderilor din țesuturi și îndeosebi prin metabolizarea proteinelor celulare. Prezența în exces a hormonilor în organism duce la creșterea consumului de oxigen (deci creșterea metabolismului bazal). Cu alte cuvinte, secreția tiroidiană este necesară menținerii metabolismului la toate vîrstele. Este absolut necesară pentru creșterea și dezvoltarea normală a animalelor tinere.

Hormonii tiroidieni influențează buna funcționare a altor glande endocrine (hipofiză, paratiroidă, timus, gonade); influențează funcția sistemului nervos central și a anumitor teritorii vegetative (sistemul nervos central devine mai excitabil); prin stimularea nucleilor simpatici și sensibilizarea lor la adrenalină, se obține creșterea tensiunii arteriale și tahicardie.

Insuficiența glandei tiroide, apărută în prima copilărie, realizează tabloul clinic de *cretinism:* deficiență mintală accentuată însoțită de insuficienta dezvoltare a scheletului și organelor genitale; piele uscată și îngroșată. Fața copilului este caracteristică: edematiată, cu buze groase, nasul turtit, limba mare și proeminentă (cretinismul este și endemic în regiunile unde alimentația este săracă în iod).

În cazul în care insuficiența tiroidiană survine la adult (atrofie tisulară, rezecție chirurgicală, insuficiență hipofizară), apare tabloul clinic de *mixedem.* În asemenea situații, metabolismul bazal este foarte scăzut. Faciesul este inexpresiv, palid, pielea îngroșată, rece; apatie și somnolență; vorbirea este greoaie.

Insuficiența tiroidiană realizează tablouri clinice de intensități variate, de la forma frustă de boală pînă la mixedem.

Tratamentul curativ al insuficienței tiroidiene urmărește pe de o parte substituirea funcției insuficiente a tiroidei și corectarea tulburărilor funcțiilor altor organe.

MEDICAȚIA SUBSTITUTIVĂ

Se folosesc în mod obișnuit extractele totale de glandă tiroidă, care prezintă avantajul comodității de administrare și procurării ușoare. Au o compoziție hormonală complexă, dar și marele dezavantaj că prezintă variații mari de acțiune.

Eficacitatea lor poate fi urmărită clinic foarte ușor prin ameliorarea stării generale a bolnavului: se înregistrează o ușoară tahicardie; diureza crește, concomitent cu scăderea în greutate; faciesul bolnavului se modifică în sens favorabil, înspre normalizare.

Este relativ greu să se stabilească doza eficace, deoarece tratamentele sînt de lungă durată; supradozarea expune bolnavul la accidente, iar subdozarea îl lipsește de efectele terapeutice favorabile.

Scanned with OKEN Scanner

În mod obișnuit, se începe cu o doză mică de medicament pentru a suplini concentrația scăzută de hormoni tiroidieni; doza de întreținere este de obicei 1/2—1/3 din doza de atac folosită inițial. Durata tratamentului este mare. În final, duce la restabilirea echilibrului endocrin și, implicit, la normalizarea activității bolnavului.

Tiroida este prezentată în drajeuri a 0,075 g și 0,125 g pulbere de glandă tiroidă.

Doza de atac este mai mică și se crește progresiv pînă la obținerea dozei de întreținere. (La bolnavii cardiaci și oamenii vîrstnici doza de atac este și mai redusă decît cea folosită obișnuit.)

Se administrează oral, cîte 1—3 drajeuri de 0,125 g sau 0,075 g, timp de 4—5 zile pe săptămînă; la copilul pînă la 3 ani se administrează 0,01—0,02 g/zi (10—20 mg); între 3—15 ani, 0,02—0,10 g/zi (20—100 mg).

Nu se va folosi tiroidă în: hipertiroidie, boala Basedow, cancer tiroidian, tuberculoză pulmonară evolutivă, insuficiență cardiacă și cortico-suprarenală.

Tiroton (Liothyroninum) este prezentat în comprimate de 20 micrograme (mcg). Este hormon tiroidian de sinteză, de 2—5 ori mai activ decît tiroxina, cu acțiune rapidă și de scurtă durată.

Este indicat pentru tratamentul insuficienței tiroidiene, al mixedemului, cretinismului, obezității și este absolut contraindicat bolnavilor cu: boli coronariene, boli cardiace decompensate, tireotoxicoză, tiroidită acută.

Doza de atac este de 20 mcg (egală cu 0,1 g pulbere de tiroidă); doza de întreținere este variabilă (între 20—120 mcg): 2—6 comprimate/zi. Durata tratamentului este, în mod obișnuit, mare.

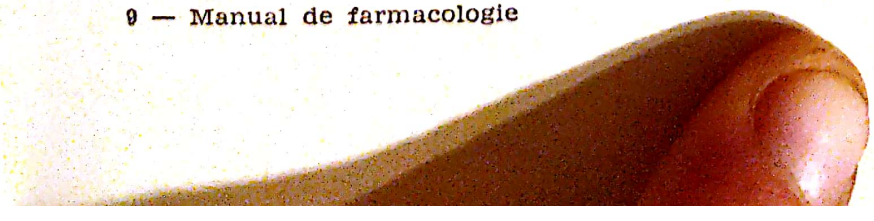
Hiperfuncția glandei tiroide constă în producerea și eliberarea în exces a hormonilor tiroidieni, fie datorită hiperplaziei difuze a glandei (boala Basedow), fie hiperplaziei nodulare sau neoplasmului tiroidian (adenomul toxic).

Tabloul clinic este caracterizat prin următoarele tulburări: tahicardie, tremurături, nervozitate, exoftalmie, scădere în greutate, subfebrilitate și transpirații. Metabolismul bazal crește enorm de mult (pînă la 70—80% față de valorile normale).

MEDICAȚIA ANTITIROIDIANĂ

Se cunosc numeroase substanțe care inhibă sinteza sau acțiunea hormonilor tiroidieni, dar foarte puține sînt folosite în practica medicală.

În general, mecanismul lor de acțiune este același, diferită fiind numai intensitatea acțiunii lor. Sînt derivați de tiouree; ionul de sulf din



Scanned with OKEN Scanner

moleculă se substituie ionului de iod şi împiedică formarea hormonilor tiroidieni.

Sînt indicate pentru tratamentul hipertiroidiei din boala Basedow şi din guşa toxică nodulară.

Derivaţii de tiouree inhibă sinteza hormonilor tiroidieni prin blocarea oxidării enzimatice a iodului captat de tiroidă. În acest fel scade eliberarea de hormoni de către glandă, scade metabolismul bazal, ceea ce are drept urmare amendarea tulburărilor secundare ale hipertiroidiei.

Tratamentul se începe cu o doză de atac (de 2—10 ori doza de întreţinere), timp de 2—4 săptămîni, după care se trece lent la doza de întreţinere, pentru o durată de timp de 12—18 luni.

Doza de întreţinere este fixată după scăderea metabolismului bazal la +10% şi a iodemiei la 6 mcg/100.

Produc unele fenomene adverse, adeseori grave:

— inhibă seria albă pînă la agranulocitoză (leucograma va fi efectuată cel puţin o dată pe săptămînă);

— accentuează hipertrofia tiroidiană şi exoftalmia, prin excesul de hormon tireotrop hipofizar (în acest caz se administrează extract de tiroidă 50—100 mg);

— uneori apar reacţii alergice, care obligă la întreruperea tratamentului.

Substanţele antitiroidiene derivate din tiouree sînt absorbite repede din tubul digestiv şi distribuite în toate ţesuturile. În organism sînt metabolizate în proporţie de 60%, motiv pentru care este nevoie ca administrarea să se facă la intervale de 8 ore, pentru a se menţine o concentraţie suficientă de medicament în sînge.

Metiltiouracil (Tiomeracil) este prezentat în comprimate care conţin 0,050 g metiltiouracil. Are aceleaşi indicaţii şi expune la aceleaşi incidente ca toţi derivaţii de tiouree.

Este contraindicat în: tiroidită, guşă toxică uni- sau multinodulară, guşă toxică retrosternală (pericol de compresie pe trahee şi vasele mari); sarcină avansată, alăptare; leucopenie şi intoleranţă la medicament.

Doza de început pentru adult este de 10 comprimate/zi, administrate după mese şi apoi 8 comprimate pe zi, timp de 2—4 săptămîni; doza de întreţinere variază între 25—200 mg; copilul peste 3 ani primeşte o doză de atac de 0,002 g/kilocorp/zi.

Carbimazol (carbimazolum), prezentat în comprimate de 0,005 g, este indicat în tratamentul tireotoxicozei şi în perioada de pregătire preoperatorie.

Are aceleaşi contraindicaţii şi produce aceleaşi fenomene secundare ca şi metiltiouracilul, poate uşor mai reduse.

Doza obişnuită de atac este de 0,015—0,030 g (3—6 comprimate/zi), de administrat în 3 prize, la interval de 8 ore. După 1—3 săptămîni,

Scanned with OKEN Scanner

se trece la doza de întreţinere de 0,005—0,010 g (1—2 comprimate), pentru o durată de 1—3 luni.

Iodul este folosit sub 3 forme: iod stabil, iod anorganic şi iod organic:

iodul stabil este întrebuinţat pentru pregătirea preoperatorie şi în cazurile în care se urmăreşte blocarea de urgenţă a funcţiei excesive a tiroidei (de ex. tireotoxicoza acută);

iodul anorganic este prezentat ca: iod iodurat, iodură de K şi iodură de Na. (Ultimele două substanţe sînt prezentate în soluţie de 20%; 1 picătură din această soluţie conţine 0,001 g iod.)

Iodul anorganic este folosit pentru pregătirea preoperatorie: soluţie Lugol, cîte 15—30 picături/zi, timp de 10—14 zile, în asociere cu antitiroidienele de sinteză; pentru profilaxia guşii: sarea iodată conţine 25 mg iod/kg; pentru tratamentul hipofuncţiei tiroidei (2 mg/zi). Administrarea se face peroral. Curele îndelungate duc uneori la fenomene de iodism: greţuri, vărsături, coriză, conjunctivită etc.

Iodul radioactiv (I^{131}) se concentrează în tiroidă şi emite radiaţii γ şi β, care distrug celulele glandulare şi reduc sinteza hormonilor tiroidieni.

Se administrează peroral, sub formă de iodură de sodiu, de unde este absorbit, în totalitate, în decurs de 3 ore. Ajunge la concentraţie maximă în tiroidă după 30 de ore şi începe să scadă după 3 zile; efectele terapeutice apar după 2—3 luni: glanda tiroidă scade în volum, scade metabolismul bazal şi se reduc majoritatea semnelor clinice.

Este folosit pentru tratamentul ambulatoriu al hipertiroidiei. Datorită însă dificultăţilor de dozare, tratamentele cu iod radioactiv nu se pot efectua decît în unităţile specializate.

HORMONUL PARATIROIDIAN

Hormonul paratiroidian este de natură proteică. A fost izolat din extractele acide ale glandei, însă nu a putut fi decît parţial purificat. Hormonul paratiroidian acţionează asupra rinichiului, producînd scăderea reabsorbţiei tubulare a fosforului, şi asupra oaselor, favorizînd resorbţia osoasă şi creşterea consecutivă a cantităţii de calciu din ser.

Hormonul paratiroidian contribuie la menţinerea raportului normal Ca/P din sînge.

Hipoparatiroidismul survine mai rar datorită hipofuncţiei glandei paratiroide şi mai des după intervenţii chirurgicale asupra tiroidei. Clinic, hipofuncţia se traduce prin: excitabilitate neuromusculară crescută, spasme ale musculaturii striate şi netede, convulsii (tetania paratireopivă).

Scanned with OKEN Scanner

Hiperfuncţia glandei (de ex. adenom) duce la mobilizarea excesivă a calciului şi fosforului din oase (decalcifiere şi hipercalcemie) şi eliminarea lor urinară.

Tachystin, prezentat în flacoane de 15 ml şi perle care conţin dihidrotahisterol, este indicat pentru tratamentul hipoparatiroidiei. Doza pentru adult este de 20—40 picături/zi (25—30 picături = 1 ml) sau 1—2 perle/zi (1 perlă = 14 picături).

HORMONII PANCREATICI

Insulina (hormonul antidiabetic), de natură polipeptidică, este secretată de celulele insulare β de unde este vărsată în sînge.

Acţiunea principală a insulinei este cea hipoglicemiantă, prin: accelerarea trecerii glucozei prin membrană şi fosforilarea ei, stimularea glicogenezei şi lipogenezei şi împiedicarea glicogenolizei.

Expresia clinică a hipoinsulinismului este *diabetul zaharat*, boală în care arderile glucozei în periferie şi glicogeneza sînt scăzute, ceea ce duce la hiperglicemie, cu eliminarea urinară a glucozei şi poliurie secundară. Arderea excesivă de lipide şi proteine (ca surse de energie) are drept consecinţă producerea de corpi cetonici, cu acumulare în sînge (acidoză metabolică) şi eliminare în urină (acetonurie). Accentuarea acidozei diabetice asociată cu tulburări profunde în metabolismul apei şi electroliţilor realizează în final coma diabetică (hiperglicemică), care reprezintă o urgenţă terapeutică cu totul deosebită. În asemenea situaţie clinică, insulina administrată corespunzător salvează bolnavul.

Hiperinsulinismul, consecinţă a supradozării insulinei, are drept urmare *hipoglicemia*, tradusă clinic prin: oboseală, senzaţie de apăsare în epigastru, foame accentuată. Bolnavul devine anxios, tremură şi este agitat; apar transpiraţii abundente, paloare şi tahicardie. În cazurile grave, se instalează coma (coma hipoglicemică), care de asemenea constituie o urgenţă terapeutică (administrarea intravenoasă de soluţie glucozată, înainte de a se fi produs modificări organice în sistemul nervos central).

Insulina se administrează în mod obişnuit pe cale subcutanată, de unde se resoarbe lent. În coma diabetică, se administrează de obicei intravenos, în doză pînă la 200 U.I.

În practica medicală se folosesc două feluri de insulină:

— cu acţiune de scurtă durată — insulina cristalizată, a cărei acţiune hipoglicemiantă începe după 10 minute de la administrare, este maximă după 3—4 ore şi are o durată de 4—7 ore, motiv pentru care se administrează la intervale relativ scurte;

Scanned with OKEN Scanner

— cu acţiune prelungită, complexe macromoleculare, din care insulina este eliberată în mod lent.

Terapia cu insulină expune la unele *incidente şi accidente:*

— prin supradozare se produce hipoglicemie (mai ales după insulina cristalizată). În cazurile uşoare, bolnavul îşi revine după ce ingeră cîteva bucăţi de zahăr; în cazurile severe, se administrează intravenos 10—20 ml soluţie glucozată 33%;

— hipersensibilitate la insulină: tineri, cirotici şi bolnavii cu scleroză renală diabetică;

— insulinorezistenţa este denumită acea stare clinică în care, pentru reducerea glicemiei, este necesară o doză mai mare de 200 U.I./zi (mai ales în cursul bolilor infecţioase).

Insulina este folosită în mod deosebit pentru tratamentul unor accidente din cursul diabetului: coma diabetică, acidoza, infecţiile acute sau supraacute la un diabetic, diabetul juvenil şi diabetul din cursul sarcinii.

Tratamentul se începe, de obicei, cu insulina cristalizată, urmată de insulina lentă. Doza zilnică se fracţionează în 3—4 prize, în funcţie de valoarea glicemiei şi legat de mesele principale.

Insulina este prezentată în fiole care conţin o soluţie injectabilă cu 200 U.I. Acţiunea, indicaţiile şi contraindicaţiile au fost descrise în prezentarea generală.

Se administrează, de obicei, pe cale subcutanată, calculînd 1 U.I. de insulină pentru 2 g glucoză în urină; în coma diabetică 100—200 U.I. în injecţii intravenoase, în primele ore.

Insulin lente este prezentată în flacoane a 10 ml care conţin în suspensie 400 U.I. insulină precipitată cu zinc. Este o substanţă hipoglicemiantă cu durată de acţiune de 24 de ore (hipoglicemia este maximă după 4—5 ore).

Se administrează în mod obişnuit dimineaţa, înaintea micului dejun, dozele variind între 10—80 U.I./zi.

Long insulin este o suspensie de insulină cu acţiune retard, 1 ml conţinînd 11 U.I. insulină porcină amorfă şi 29 U.I. insulină porcină cristalizată. Este prezentată în flacoane de 400 U.I.

Este folosită pentru tratamentul diabetului stabil, care poate fi echilibrat cu o singură injecţie pe zi. Se administrează pînă la 80 U.I./zi subcutanat, cu 45 minute înaintea micului dejun, într-o singură priză.

Flaconul se agită bine înainte de folosire.

HORMONII HIPOFIZARI

Hipofiza coordonează şi stimulează activitatea tuturor glandelor prin hormonii pe care-i eliberează şi prin legăturile sale cu hipotalamusul.

Scanned with OKEN Scanner

Pe de altă parte, celelalte glande influenţează activitatea hipofizei. Este constituită din doi lobi cu importanţă funcţională: *anterior* cu structură glandulară şi *posterior*, de origine nervoasă — neurohipofiza.

Hormonii hipofizei anterioare sînt în număr de 6, cu acţiuni foarte diferite. Doi dintre ei (hormonul de creştere şi hormonul lactogen) îşi exercită acţiunile în mod direct; ceilalţi influenţează alte glande endocrine (hormonii tireotropi, adrenocorticotropi şi gonadotropi).

— *Hormonul de creştere* stimulează dezvoltarea tuturor ţesuturilor şi, în special, scheletul. Influenţează procesele de metabolism, mai ales anabolismul (proteic, glucidic). În lipsa lui, încetează creşterea. Dacă încetarea secreţiei hormonului se produce în timpul perioadei de creştere, boala care rezultă poartă denumirea de nanism hipofizar. Excesul de hormoni, în perioada de creştere, determină gigantismul hipofizar, caracterizat printr-o creştere exagerată însă proporţională a întregului organism.

— *Hormonul tireotrop*, tireostimulina, stimulează formarea şi secreţia hormonului tiroidian.

— *Hormonul adrenocorticotrop* (ACTH) (corticotrofina) stimulează secreţia hormonilor corticosuprarenali, acţionînd asupra zonei fasciculate şi zonei reticulate a corticalei suprarenalei. Sub influenţa ACTH, se produc hipertrofia şi creşterea în greutate a glandei; scade cantitatea de vitamină C şi colesterol din ţesutul corticosuprarenal; se produce scăderea eozinofilelor şi a limfocitelor. Stimulează refacerea corticosuprarenalei, cînd aceasta este atrofiată.

Efectele lui farmacologice şi fiziologice sînt cele ale hormonilor corticosuprarenali — acţiune glico- şi mineraloreglatoare. ACTH are aceleaşi efecte nedorite ca şi hormonii corticoizi (retenţie de apă şi electroliţi). Uneori produce reacţii alergice, de intensităţi variate, mergînd în unele cazuri pînă la şocul anafilactic.

ACTH este prezentat în flacoane care conţin 50 U.I. de hormon adrenocorticotrop. Are aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii ca şi hormonii corticoizi. Mai este folosit şi pentru testarea capacităţii funcţionale a suprarenalei (testul Thorn).

Doza pentru adult este de 12—25 U.I. la 6 ore, administrată în injecţii intramusculare, sau intravenos (în perfuzii lente). Hormonul este distrus repede în organism, prin hidroliză enzimatică. Doza pentru copil este de 10—12 U.I./zi pînă la 25—50 U.I./zi.

ACTH retard este prezentat în flacoane de 50 U.I. sub formă de pulbere liofilizată +1 fiolă cu solvent 1 (clorură de zinc) +1 fiolă cu solvent 2 (fosfat disodic). Pregătit extemporaneu, rezultă complexul fosfat de zinc — hormon adrenocorticotrop, în formă de suspensie, cu acţiune prelungită.

Scanned with OKEN Scanner

Este indicat în toate cazurile în care se urmăreşte stimularea corticosuprarenalei pentru o durată de timp mai mare.

Are aceleaşi contraindicaţii ca şi ACTH obişnuit.

Se injectează intramuscular, 10—20 U.I. zilnic. Tratamentul de întreţinere se face cu 3 injecţii a 20 U.I./săptămînă (la 2 zile interval).

— *Hormonii gonadotropi* sînt în număr de 3 : hormonul de stimulare foliculară, hormonul de stimulare a celulelor interstiţiale şi hormonul luteotrop.

Acţiunea hormonilor gonadotropi asupra ovarelor duce la creşterea şi maturarea foliculului de Graaf, concomitent cu secreţia de foliculină, precum şi la creşterea celulelor interstiţiale ale ovarului cu formarea ovulului şi formarea corpului galben. Hormonul luteotrop menţine secreţia de luteină (progesteron); în timpul sarcinii menţine creşterea corpului galben şi secreţia de luteină.

Acţiunea hormonilor gonadotropi asupra testicululuí. Stimulează spermatogeneza şi creşterea celulelor interstiţiale ale testicululuí, provocînd secreţia de hormoni androgeni. Hiposecreţia de hormoni gonadotropi determină dezvoltarea insuficientă a organelor genitale şi a caracterelor sexuale secundare, dezvoltarea defectuoasă a scheletului şi obezitate.

Hipersecreţia hormonilor gonadotropi determină precocitatea sexuală.

Hormonii hipofizei posterioare. Extractele de neurohipofiză au acţiune antidiuretică (principiul antidiuretic); produc vasoconstricţie (cresc tensiunea arterială) şi stimulează muşchiul neted al uterului (efect ocitocic).

— *Hormonul antidiuretic* favorizează reabsorbţia tubulară renală a apei, fără reabsorbţia de electroliţi. În lipsa acestui hormon apare o diureză apoasă abundentă (ca în diabetul insipid). Principiul antidiuretic reprezintă singurul tratament eficient al diabetului insipid de origine hipofizară.

— *Vasopresina* are o acţiune vasoconstrictoare pe artere şi capilare.

— *Ocitocina* acţionează asupra uterului, stimulîndu-i contracţiile, amplitudinea lor şi creşterea tonusului.

Retrohipofiza este prezentată în fiole care conţin 1 g de pulbere de lob posterior de hipofiză, care include cele 3 tipuri de hormoni retrohipofizari.

Este indicată pentru tratamentul diabetului insipid şi contraindicată în: sarcină după luna a V-a, hipertensiunea arterială şi insuficienţa coronariană.

Se administrează pentru tratamentul diabetului insipid, în prize nazale de 0,02—0,05 g la intervale de 4 ore (aspirarea se va face uşor pentru ca pulberea să nu pătrundă în faringe, unde absorbţia este mai dificilă).

Scanned with OKEN Scanner

Oxiton este prezentat în fiole care conţin hormon ocitocic retrohipofizar 3,5 U.I./ml în soluţie diluată de acid acetic. Este administrată în atonia şi în inerţia uterină şi pentru oprirea hemoragiei *post-partum*.

Se administrează pe cale venoasă, fie în perfuzii în soluţie glucozată 20%, sau intravenos lent, conţinutul a 1—2 fiole, înglobat în 10—15 ml soluţie glucoză 20% (mai ales pentru oprirea sîngerărilor şi pentru controlul perioadei de expulzie a placentei). Se poate administra şi intramuscular (1—3 fiole/zi) în perioada de involuţie a uterului.

HORMONII SEXUALI

Structural, hormonii sexuali fac parte din grupa steroizilor, avînd un **nucleu comun — ciclopentanofenantrenul (ca şi hormonii glucocorticoizi).**

Ei reglează funcţiile sexuale, controlează dezvoltarea şi menţinerea caracterelor sexuale. Glandele sexuale (ovarul şi testiculul) secretă hormoni sexuali sub acţiunea stimulantă a hormonilor gonadotropi ai hipofizei anterioare.

Hormonii ovarieni sînt de două tipuri:

— *Hormonul folicular* (secretat de foliculul ovarian), cunoscut sub denumirea de hormon estrogen (declanşează pregătirea mucoasei uterine — a ciclului genital sau a estrului).

— *Hormonul corpului galben* (luteina, progesteronul), cu rol în pregătirea mucoasei uterine pentru gestaţie; asigură evoluţia normală a sarcinii.

Sub influenţa estrogenilor, se dezvoltă caracterele secundare ale femeii (creşterea şi dezvoltarea sînilor, modificarea corpului şi este stimulată maturarea sexuală).

Hormonii estrogeni antagonizează hormonii androgeni. Administraţi la bărbat în cure prelungite, produc ginecomastie (cresc glandele mamare). De asemenea inhibă multiplicarea celulelor prostatice, dependentă de prezenţa hormonilor androgeni, ceea ce îi indică pentru tratamentul neoplasmului de prostată. Administraţi în cure îndelungate la femeie, au acţiune cancerigenă (produc tumori mamare, uterine şi osoase).

În organism, sînt inactivaţi de către ficat, fapt care explică creşterea cantităţii de estrogeni eliminaţi prin urină din cursul insuficienţei hepatice.

Dietilstilbestrol, estrogen de sinteză pentru administrarea orală, este prezentat în comprimate de 0,001 g. Este folosit obişnuit în: tratamentul insuficienţei foliculinice (congenitală, de climacteriu şi din timpul sarcinii); amenoreea secundară la fete şi femei tinere; dismenoree; sterilitate; adenomul de prostată.

Scanned with OKEN Scanner

Nu se recomandă să fie administrat în: hiperfoliculinemie, tumori uterine, insuficiență hepatică, tuberculoză pulmonară, epilepsie.

La femeia adultă, doza zilnică (în hipofoliculinemia moderată) este de 1—3 mg/zi în prima jumătate a ciclului și de 1 mg din a 24-a zi a ciclului. În insuficiența foliculinică după menopauză se administrează 5—10—15 mg/lună. Pentru tratamentul neoplasmului de prostată se recomandă cîte 2 mg de 3 ori/zi, timp de 15—20 zile.

Estradiol, hormon estrogen natural, prezentat în fiole de 5 000 și 25 000 U.I., este folosit pentru tratamentul insuficienței ovariene primare sau secundare.

Doza pentru o lună este de 60 000 U.I. repartizate în doze de 5 000 U.I./zi timp de 12 zile, între a 7-a și a 20-a zi după menstre. În cazuri grave (hemoragii genitale, tulburări grave de menopauză) se administrează 1—5 fiole a 25 000 U.I., intramuscular profund.

Estrolent este un estrogen cu acțiune de lungă durată, prezentat în fiole de 0,010—0,025 g.

Se administrează inițial 1 fiolă de 0,010 g; după 15 zile tratamentul se continuă cu 0,050—0,100 g, repartizate în 3—4 doze (1 injecție la 2—3 zile interval).

Ginosedol B este un estrogen natural cu acțiune prelungită, prezentat în fiole în soluție uleioasă injectabilă 0,001—0,005 g (corespunzător la 10 000 U.I. și respectiv 50 000 U.I. foliculină).

Este indicat pentru tratamentul tulburărilor de menopauză, vaginită senilă, neoplasm de prostată. Doza medie uzuală este de 1 mg în injecții intramusculare profunde (creșterea dozei se va face numai cu avizul medicului de specialitate).

Sintofolin este un hormon estrogen de sinteză prezentat în fiole care conțin 0,001 și 0,005 g în soluție uleioasă injectabilă de hexestrol sau sub formă de comprimate a 0,001 g.

Are aceleași indicații și contraindicații ca și ceilalți estrogeni. Doza pentru o zi este de 1—2 comprimate sau injecții intramusculare/zi. Nu se administrează în săptămîna care precede menstra.

Hormonul corpului galben — progesteronul — este secretat în jumătatea a doua a ciclului menstrual, creînd condițiile favorabile pentru nidarea oului. În cazul în care s-a produs fecundarea ovulului, secreția de progesteron este necesară pentru evoluția ulterioară normală a sarcinii. În primele luni de sarcină, progesteronul este secretat de corpul galben de sarcină, în timp ce în ultimele șase luni de sarcină este secretat de placentă.

În organism, este metabolizat în ficat, produșii de degradare eliminîndu-se prin bilă și urină (unde se și dozează pentru a se determina cantitățile necesare organismului cînd secreția lui este deficitară).

Scanned with OKEN Scanner

Este folosit pentru prevenirea iminenței de avort, datorită insuficienței secretorii a placentei; pentru tratamentul unor sterilități datorate insuficienței secretorii de progesteron; pentru tratamentul hemoragiilor uterine funcționale prin hiperfoliculinemie.

Acetoxiprogesterona, produs de sinteză, activ pe cale orală, cu acțiune asemănătoare progesteronului, este prezentată în comprimate de 0,025 g.

Doza folosită depinde de tratamentul afecțiunii: pentru tratamentul amenoreei, tulburărilor funcționale uterine și sterilității: 1—2 comprimate/zi, timp de 5 zile, din a 18-a zi a ciclului sau timp de 20 de zile consecutiv, începînd din a 5-a zi a ciclului. Pentru prevenirea avortului, doza este de 4—10 comprimate/zi.

Progesteron este hormonul corpului galben, prezentat în fiole de 1 și 2 ml (de 0,010 și 0,025 g) în soluție uleioasă. Doza obișnuită variază între 5—25 mg, de administrat intramuscular. În iminența de avort, se ajunge la 100—200 mg/zi, injectîndu-se 15—30 mg odată, pînă la încetarea metroragiei, după care se continuă tratamentul cu doze mici (10 mg/zi) pînă în lunile a 5-a și a 6-a de sarcină.

Gestanon este un hormon progestativ de sinteză, cu mult mai activ decît progesteronul natural. Influențează în mod deosebit placenta, de unde și efectele favorabile în menținerea sarcinii.

Este prezentat sub formă de comprimate de 0,005 g de alilestrenol și este indicat pentru combaterea iminenței de avort sau a avortului obișnuit.

În iminența de avort, se administrează cîte 3 comprimate/zi, timp de 5—7 zile.

Hormonii sexuali masculini (androgeni). Sînt sintetizați în celulele interstițiale ale testiculelor, sub acțiunea stimulatoare a hormonilor hipofizei anterioare, sinteză care apare chiar în timpul vieții intrauterine. Ulterior, androgenii controlează dezvoltarea organelor sexuale, determinînd caracterele sexuale masculine. La adult, sînt necesari pentru păstrarea caracterelor sexuale, pentru menținerea spermatogenezei, integritatea veziculelor seminale și a epididimului.

Hormonii androgeni posedă o acțiune metabolică intensă, stimulînd sinteza proteinelor musculare și eliminarea azotului urinar (sînt utili pentru refacerea maselor musculare la bătrîni), favorizează dezvoltarea scheletului. Secreția insuficientă de hormoni androgeni în perioada prepubertară duce la întîrzierea creșterii și dezvoltării sexuale: penisul rămîne infantil, nu apar caracterele secundare, membrele rămîn disproporționat de lungi comparativ cu trunchiul; vocea nu are timbrul masculin și grăsimea este distribuită asemănător femeii.

Dacă această insuficiență apare după pubertate (castrare postpubertară) se observă: reducerea pilozității din barbă și de pe membre; vocea

Scanned with OKEN Scanner

devine subţire, membrele capătă aspect feminin; organele externe se atrofiază şi se pierde potenţa sexuală.

Excesul de androgeni, după administrări îndelungate, produce o dezvoltare exagerată a organelor sexuale secundare, cît şi a caracterelor sexuale secundare masculine. La adolescent, produce osificarea prematură a epifizelor. La femeie, determină masculinizarea: modificarea timbrului vocii, creşterea maselor musculare, hirsutism.

Hormonul sexual masculin este *testosteronul,* astăzi preparat sintetic. În organism, este transformat de către ficat în produşi cu activitate redusă, care sînt eliminaţi prin urină sub formă de compuşi conjugaţi cu acid glicuronic sau sulfuric — 17-cetosteroizi.

Hormonii androgeni sînt folosiţi în: tratamentul întîrzierii pubertăţii masculine; impotenţa prin hipogonadism testicular; cazurile de creştere întîrziată; tratamentul dismenoreei (prin antagonizarea estrogenilor scade motilitatea uterului); tratamenul osteoporozei de menopauză; cancerul mamar; fibromatoza uterină.

Testosteron, hormonul androgen, este prezentat în fiole care conţin 0,010 şi 0,005 g testosteron propionic, în soluţie uleioasă injectabilă.

Doza pentru adult şi pentru o dată este între 10 şi 25 mg, de administrat intramuscular la 2 zile. Doza totală pentru o cură, este de 10—20 fiole. Pentru tratamentul fibromului uterin, doza zilnică este de 20 mg, iar pentru tratamentul cancerului mamar, doza zilnică este de 100 mg.

Testolent (Testosteron-retard) este prezentat în fiole conţinînd o soluţie uleioasă injectabilă 10% de fenilpropionat de testosteron. Are aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii ca şi hormonul androgen. Deosebirea constă în faptul că difuzează lent, restabilind o impregnare androgenică uniformă timp de 3 săptămîni. Stimulează anabolismul proteic.

Se administrează o fiolă intramuscular la 25 zile.

Metiltestosteron este esterul metilic al testosteronului, activ pe cale orală. Posedă aceleaşi calităţi ca şi hormonul natural.

Scanned with OKEN Scanner

HISTAMINA ŞI ANTIHISTAMINICELE

Histamina este o amină biogenă, provenind din surse endogene (prin decarboxilarea histidinei, aminoacid care se află în constituţia proteinelor tisulare) sau exogene (din alimente).

În organismul omului, este depozitată sub formă inactivă (legată de heparină) în granulele mastocitelor. Din aceste depozite poate fi eliberată în cursul şocului anafilactic, sindroamelor alergice sau de către factorii fizici (arsuri, traumatisme, iradiaţii), toxine, enzime proteolitice, veninuri de şerpi, ovalbumină, medicamente (de ex. morfină, deconectante neuroganglionare, d-tubocurarină, hormoni corticoizi) etc.

În sîngele omului normal, se află în concentraţie de 0,03—0,05 mg (30—50 micrograme) la litru, circulînd legată de o globulină. Capacitatea serului de a lega histamina liberă (puterea histaminopexică a serului) este foarte scăzută la bolnavii cu afecţiuni alergice.

Deşi întrebuinţarea histaminei în practica clinică este limitată, ea este importantă prin larga ei răspîndire în ţesuturi (animale şi vegetale), prin numeroasele ei acţiuni farmacologice şi prin participarea la multe procese patologice ale omului (de ex., şocul anafilactic, alergii).

Preparatul farmaceutic este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă 1‰ (1 mg/ml) şi 0,1‰ (0,1 mg/ml).

Administrată pe cale orală, nu se absoarbe şi este inactivată de flora intestinală. După administrare parenterală (intramusculară, subcutanată) se absoarbe bine şi difuzează repede în tot organismul.

Este metabolizată în cea mai mare parte la nivelul ficatului, intestinului, plămînilor şi rinichilor şi este eliminată pe cale renală (în cea mai mare parte sub formă inactivă).

Scanned with OKEN Scanner

Injectată intradermic, produce tripla reacţie a lui Lewis, care constă din apariţia în decurs de aproximativ 20 secunde a unei macule eritematoase (consecinţa dilataţiei capilare locale), înconjurată de o areolă purpurie cu margini difuze (acţiunea pe arteriole) şi din transformarea ulterioară a maculei iniţiale într-o papulă palidă (datorită transudării apărute ca urmare a creşterii permeabilităţii capilare).

În organismul omului, histamina prezintă trei acţiuni principale:

a) Acţiune de stimulare a secreţiei glandelor exocrine. Această acţiune este importantă pe secreţia gastrică (stimulează atît secreţia de acid clorhidric, cît şi secreţia de pepsină) şi pancreatică şi moderată pe secreţia bronşică, salivară, lacrimală etc.

b) Acţiune asupra aparatului cardiovascular, manifestată prin dilataţie capilară şi creşterea permeabilităţii capilare şi prin scăderea de scurtă durată a tensiunii arteriale.

c) Acţiune de stimulare directă a musculaturii netede bronhiolare, gastrointestinale, uterine etc.

Aceste efecte se traduc clinic prin congestia tegumentelor (în special la faţă), creşterea temperaturii cutanate, edeme, cefalee, dispnee, diaree, vărsături, tulburări de vedere, hipotensiune arterială uneori pînă la colaps (după doze mari).

În clinică, în scop terapeutic, este întrebuinţată astăzi foarte rar, pentru desensibilizarea unor bolnavi alergici sau sub formă de ionizări în unele nevralgii şi afecţiuni reumatice cronice.

Este în schimb utilizată, în scop diagnostic, pentru explorarea funcţiei secretorii gastrice (vezi: Medicaţia aparatului digestiv). În acest scop, se administrează, în mod obişnuit, pe cale subcutanată în doză de 0,01 mg (10 micrograme) pe kilocorp; pentru proba maximală se administrează 0,04 mg (40 micrograme) pe kilocorp, sub protecţia prealabilă prin antihistaminice.

ANTIHISTAMINICE

Sînt substanţe medicamentoase care împiedică specific unele efecte ale histaminei printr-un mecanism competitiv (datorat analogiei structurale) în fixarea pe receptorii histaminoergici ai celulelor efectoare.

Datorită acestui mecanism de acţiune, ele sînt eficiente dacă sînt administrate înaintea apariţiei efectelor histaminei.

Substanţele antihistaminice au comun în structura lor chimică gruparea etilenamino. Această grupare chimică este prezentă şi în structura chimică a histaminei, dar şi a altor substanţe medicamentoase: adrenalină, acetilcolină, antispastice etc. Acest lucru explică, pe de o parte, efectul competitiv al antihistaminicelor şi în acelaşi timp unele din efec-

Scanned with OKEN Scanner

tele lor secundare, iar pe de altă parte unele acțiuni antihistaminice ale altor substanțe (produse însă prin mecanisme diferite, nespecifice).

Antihistaminicele nu împiedică în același grad toate efectele histaminei: influențează evident efectele histaminei asupra capilarelor și musculaturii netede, dar nu influențează efectul excitosecretor gastric.

În afara efectelor antihistaminice, aceste substanțe prezintă și alte acțiuni nespecifice sau proprii, uneori utile terapeutic, alteori, din contra, dăunătoare:

— acțiune inhibitorie asupra sistemului nervos central, manifestată prin efecte tranchilizante sau hipnotice (de ex. prometazina). Antihistaminicele cu astfel de efecte nu vor fi folosite ambulator sau în timpul depunerii unei activități. Pe de altă parte, pentru aceste efecte, unele antihistaminice (prometazina) sînt folosite în preanestezie sau ca hipnotice. Alte preparate (de ex. cloropiramina) sînt practic lipsite de efecte sedative;

— efecte de tip parasimpaticolitic, manifestate prin tulburări vizuale (de acomodare), senzație de uscăciune a mucoaselor etc.;

— efecte anestezice locale (de ex. prometazina);

— tulburări digestive: grețuri, vărsături, dureri abdominale, diaree sau constipație;

— tulburări urinare: disurie, polachiurie etc.

Principala indicație terapeutică a antihistaminicelor o constituie afecțiunile alergice: urticarie, rinită alergică, edem Quincke, boala serului, dermatite alergice, alergii medicamentoase.

Antihistaminicele mai sînt folosite ca simptomatice în astmul bronșic (puțin eficente), afecțiuni pruriginoase, migrenă, preanestezie, rău de mișcare, parkinsonism.

Profilactic, sînt folosite atunci cînd se administrează medicamente cu proprietăți histaminoliberatoare și înaintea efectuării probei de determinare a capacității maxime secretorii gastrice (cînd se folosesc doze mari de histamină).

Antihistaminicele sînt contraindicate bolnavilor cu insuficiență renală și hepatică avansate, stări depresive, precum și persoanelor care, în același timp, exercită activități care presupun concentrare psihică și coordonare neuromotorie.

Intoxicația acută cu antihistaminice (voluntară sau accidentală), mai frecventă la cele cu efecte hipnotice, se manifestă prin somnolență, simptome atropinice (midriază, congestia feței, uscăciunea mucoaselor, tahicardie) și apoi comă, deseori precedată de excitație nervoasă centrală (chiar convulsii).

În mod obișnuit, anthistaminicele se administrează pe cale orală și numai în situații deosebite pe cale parenterală.

Scanned with OKEN Scanner

După administrare orală sau parenterală, se absorb bine şi repede. Se elimină pe cale renală, în cea mai mare parte sub formă de produşi de metabolism. Efectul lor terapeutic se instalează de obicei după 15—30 de minute de la administrare. Durata de acţiune este diferită după preparat: scurtă (2—4 ore), medie (4—6 ore), lungă (8—12 ore).

Deşi eficienţa terapeutică a preparatelor antihistaminice este aproximativ asemănătoare, numărul lor este foarte mare şi este doar parţial justificat prin răspunsul individual variabil, durata diferită de acţiune, prezenţa sau absenţa efectelor sedative.

Principalele preparate folosite în practica clinică sînt următoarele:

Prometazina (*Romergan*) este un antihistaminic fenotiazinic (vezi „Medicaţia sistemului nervos central") prezentat sub formă de drajeuri (a 0,03 g), fiole (a 0,05 g) şi sirop 0,1% pentru adulţi (conţinînd şi efedrină) şi pentru copii (fără efedrină).

Efectul antihistaminic este relativ intens şi prelungit (aproximativ 12 ore).

În afara acţiunii antihistaminice, are şi proprietăţi sedative de tip fenotiazinic (folosit ca hipnotic şi în preanestezie); efecte antiemetice (este util în răul de mişcare); efecte antispastice şi anestezice locale (în acest scop nu poate fi folosit deoarece este un puternic iritant local).

Reacţii adverse: oboseală, somnolenţă, ameţeli, anorexie, diaree sau constipaţie, uscăciunea gurii, polachiurie, hiperexcitabilitate nervoasă etc.

Indicaţii: afecţiuni alergice (vezi mai sus la generalităţi); ca hipnotic, în preanestezie şi ca adjuvant în tratamentul parkinsonismului.

Contraindicaţii: stări depresive, insuficienţă renală şi hepatică avansată, epilepsie. De asemenea este contraindicat în tratament ambulator necontrolat şi persoanelor care în acelaşi timp depun o activitate care necesită o coordonare psihomotorie.

Doza orală pentru adult este de 0,06—0,12 g (2—4 drajeuri)/zi sau 8—10 linguriţe de sirop pe zi, în mai multe prize. De necesitate se administrează în injecţii intramusculare profunde, cîte 1—2 fiole pe zi. Doza pentru copil este de 0,0005—0,001 g (1/2—1 mg)/kilocorp/zi, în 3—4 prize.

Administrarea prometazinei este bine să se facă numai în mediu spitalicesc, sub supraveghere medicală, iar o parte mai mare din doza zilnică să fie administrată seara (din cauza efectului hipnotic).

Cloropiramina (*Nilfan*), prezentat sub formă de drajeuri a 0,025 g şi de supozitoare a 0,01 g, este un antihistaminic cu durată medie de acţiune (4—6 ore) şi cu efecte sedative foarte reduse.

Indicaţiile sînt reprezentate de afecţiunile alergice. Este contraindicată (ca toate antihistaminicele) persoanelor care depun concomitent activităţi care necesită coordonare psihomotorie.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţiile adverse, relativ rare, constau din ameţeli şi uşoară somnolenţă, iar uneori erupţii alergice.

Doza pentru adult, pe cale orală, este de 0,025—0,075 g (1—3 drajeuri)/zi, iar pe cale rectală de 0,03—0,06 g (3—6 supozitoare)/zi. Doza pentru copilul peste 7 ani este, pe cale orală, de 0,025—0,05 g (1—2 drajeuri)/zi, sau pe cale rectală de 0,02—0,03 g (2—3 supozitoare)/zi.

Feniramina este prezentată sub formă de comprimate de 0,05 g şi de 0,01 g, sub formă de comprimate cu acţiune prelungită (Feniramin „R") a 0,1 g, precum şi sub formă de soluţie apoasă injectabilă (25‰) în fiole de 2 ml (0,05 g/fiolă).

Este un antihistaminic cu durată medie de acţiune şi cu efect sedativ moderat. Are aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii ca şi cloropiramina.

Se administrează iniţial în doze mici, care se cresc apoi progresiv (după răspunsul individual).

Doza pentru adult, pe cale orală, este de 0,05—0,15 g (1—3 comprimate a 0,05 g sau un comprimat a 0,1 g) şi pe cale parenterală: intramuscular sau intravenos (numai de necesitate) de 0,025—0,05 g (1/2—1 fiolă)/zi. Doza pentru copil este de 0,01—0,06 g/zi (1—6 comprimate a 0,01 g), după vîrstă.

Clorfenoxamina prezentată sub formă de comprimate a 0,02 g este un antihistaminic cu durată medie de acţiune şi cu acţiune sedativă moderată, avînd şi efecte anticolinergice.

Indicaţiile şi contraindicaţiile sînt asemănătoare cu acelea ale feniraminei.

Doza pentru adult este de 0,02—0,04 g (1—2 comprimate) de 2—3 ori pe zi. Pentru copil, doza este de 1/4—1/3 sau 1/2 din doza pentru adult, după vîrstă.

Tavegyl, prezentat sub formă de comprimate a 0,001 g, este un antihistaminic puternic, cu durată relativ lungă de acţiune (6—8 ore) şi cu efecte sedative foarte reduse.

Se administrează, la adult, în doză de 0,002 g/zi (un comprimat dimineaţa şi seara); doza poate fi crescută pînă la 0,004 g (4 comprimate)/zi. Doza pentru copil (mai mare de 6 ani) este de 0,001 g/zi (o jumătate de comprimat de două ori pe zi).

Ciproheptadina (Peritol) este un antihistaminic puternic care are şi efecte anticolinergice, antiserotoninice şi de stimulare a apetitului.

Este prezentată sub formă de comprimate a 0,004 g.

Se administrează în doză de 0,012—0,016 g (3—4 comprimate)/zi la adult şi în doză de 0,25 mg (un sfert de miligram)/kilocorp/zi la copil.

Contraindicaţii: glaucom, retenţie de urină, stenoză pilorică, astm bronşic în criză, precum şi contraindicaţiile generale ale tuturor antihistaminicelor. Nu se va asocia cu inhibitori ai monoaminooxidazei.

Scanned with OKEN Scanner

*

În concluzie, antihistaminicele trebuie folosite cu prudență datorită multiplelor lor acțiuni secundare. În administrarea lor, trebuie să se țină seama de răspunsul individual diferit al bolnavilor, de durata lor de acțiune, de prezența efectului sedativ și de contraindicații. Doza va fi deci diferențiată în funcție de preparat și individualizată după bolnav și boală.

Antihistaminicele cu efect sedativ marcat se administrează de preferință în mediul spitalicesc; o parte importantă din doza zilnică se administrează seara la culcare. Cele cu efecte sedative reduse pot fi folosite și ambulator și în timpul zilei.

Dacă în timpul tratamentului cu antihistaminice se impune și folosirea unor sedative, acestea din urmă vor fi administrate în doze mai mici (acțiunea lor fiind potențializată de către antihistaminice).

Antihistaminicele nu se administrează persoanelor care în timpul tratamentului își continuă activitatea, mai ales cînd aceasta presupune o coordonare neuromotorie și concentrare psihică.

Efectul antihistaminicelor, după cum rezultă și din mecanismul lor de acțiune, este eficient mai ales profilactic.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAŢIA APARATULUI CARDIOVASCULAR

Medicaţia aparatului cardiovascular cuprinde substanţele medicamentoase care acţionează asupra cordului (tonicardiace şi antiaritmice) şi cele care acţionează asupra vaselor (vasoconstrictoare şi vasodilatatoare).

TONICARDIACE

Tonicardiacele (digitalicele) sînt substanţe medicamentoase care cresc forţa de contracţie şi randamentul cordului deficient, compensînd astfel tulburările din insuficienţa cardiacă.

Insuficienţa cardiacă (noţiune clinică definită printr-un ansamblu de simptome şi semne) se datoreşte incapacităţii cordului de a menţine un debit sanguin adecvat nevoilor organismului. Ea apare cînd mecanismele de adaptare ale circulaţiei sînt depăşite. Aceste mecanisme de adaptare sînt diferite în insuficienţa cardiacă acută şi cronică.

În insuficienţa cardiacă acută, există un deficit de producere a energiei, iar principalul mecanism de adaptare constă într-o redistribuire a sîngelui (cu debit redus totuşi) către organele vitale.

În insuficienţa cardiacă cronică, există un deficit de utilizare şi nu de producere a energiei, datorită unor modificări ale proteinei contractile a miocardului.

În tratamentul insuficienţei cardiace se urmăreşte, în pricipal, diminuarea travaliului cordului prin scăderea nevoilor organismului şi creşterea capacităţii de lucru a cordului.

Tonicardiacele se obţin din mai multe specii de plante. Cele mai importante sînt: *Digitalis purpureea, Digitalis lanata* şi *Strophantus.*

Scanned with OKEN Scanner

Din punct de vedere chimic, au o structură glicozidică, avînd la bază același nucleu, steroid-lactonic (responsabil de acțiunea tonicardiacă) de care sînt legate diferite zaharuri.

Acțiunea principală a tonicardiacelor constă în creșterea forței de contracție a cordului, prin acțiune directă pe miocard. Creșterea forței de contracție a cordului duce la mărirea volumului de sînge propulsat în cord, deci la creșterea debitului cardiac pe minut, favorizînd astfel o golire și, respectiv, o umplere mai bună a cordului. Tonicardiacele îmbunătățesc munca cordului, fără să crească consumul de oxigen al organismului, efect deosebit de avantajos la bolnavii cu insuficiență cardiacă. În consecință, este ameliorată circulația sîngelui în diferite organe (miocard, rinichi, plămîni, ficat) și diminuează sau dispar simptomele și semnele insuficienței cardiace, ceea ce reprezintă în același timp, și criteriul de apreciere a unui tratament cu tonicardiace.

O *altă acțiune importantă* a tonicardiacelor este aceea de scădere a frecvenței ritmului cardiac prin diminuarea automatismului sinoatrial. Scăderea ritmului sinuzal (efectul bradicardizant) se datorează, la bolnavii cu insuficiență cardiacă, în cea mai mare parte scăderii presiunii venoase centrale și deci a reflexului tahicardizant favorizat de creșterea ei. Efectul bradicardizant este foarte util în insuficiența cardiacă deoarece, prin creșterea diastolei, permite o umplere mai bună a cordului.

Tonicardiacele diminuează și conducerea atrioventriculară, crescînd, în același timp, perioada refractară a țesutului de conducere. Această acțiune este utilă pentru bolnavii care au și fibrilație atrială sau flutter atrial, deoarece se micșorează frecvența răspunsului ventricular.

Efectul tonicardiacelor asupra tensiunii arteriale, la bolnavii cu insuficiență cardiacă, este secundar compensării cordului. Astfel, tensiunea arterială sistolică crește, datorită creșterii debitului cardiac, iar cea diastolică scade, datorită diminuării sau suprimării vasoconstricției reflexe.

Efectul diuretic al tonicardiacelor este și el secundar compensării, deci creșterii debitului cardiac, care ameliorează circulația renală, crește filtratul glomerular și scade astfel hiperaldosteronismul secundar; în același timp, este favorizată mobilizarea lichidului din țesuturi.

Toxicitatea tonicardiacelor este relativ mare datorită faptului că doza terapeutică maximă este foarte apropiată de doza minimă toxică.

Fenomenele toxice ale tonicardiacelor constau în: tulburări digestive (anorexie, grețuri, vărsături, diaree), tulburări nervoase (somnolență, cefalee, confuzii, chiar fenomene psihotice, tulburări vizuale), tulburări de ritm cardiac (bradicardie, tahicardie paroxistică atrială sau ventriculară, extrasistole, eventual bigeminate, multifocale sau în salve, fibrilație atrială sau chiar ventriculară).

Aceste fenomene toxice, datorate exagerării unor acțiuni care apar la doza terapeutică, survin în următoarele împrejurări: supradozare, digi-

Scanned with OKEN Scanner

talizare prea rapidă, administrarea tonicardiacelor la bolnavi cu miocardită acută sau cu miocard deficitar, nerespectarea diferenţelor farmacologice dintre diferitele preparate. Apariţia fenomenelor toxice în cursul tratamentului cu tonicardiace este favorizată de hipopotasemie (de ex. după tratamente îndelungate cu diuretice), de insuficienţa renală, de administrarea concomitentă de calciu.

Tratamentul intoxicaţiei digitalice constă, în principal, din întreruperea administrării medicamentului, administrare de potasiu şi eventual de propranolol sau de fenitoină.

Tonicardiacele sînt indicate pentru tratamentul tuturor formelor de insuficienţă cardiacă acută (de ex. edemul pulmonar acut) şi cronică.

Contraindicaţii: miocardită acută, pericardită constrictivă, bloc atrioventricular parţial, infarct miocardic recent, intoxicaţie digitalică. Este, de asemenea, contraindicată administrarea, concomitent cu tonicardiace, a unor preparate de calciu (parenteral) sau efedrinei.

O parte dintre contraindicaţii sînt relative. De exemplu, tonicardiacele se pot administra bolnavilor cu infarct miocardic acut dacă acesta este însoţit de insuficienţă cardiacă.

Tonicardiacele sînt folosite în terapie sub formă de preparate purificate sau sub unele forme galenice.

În practica clinică, se întrebuinţează următoarele preparate:

a) *Preparate din Digitalis purpurea:* digitoxina şi pulberea de foi de digitală.

b) *Preparate din Digitalis lanata:* lanatosid C, dezacetillanatozid C, acetildigitoxină şi digoxină.

c) *Preparate din Strophantus:* strofantina G şi strofantina K.

În acţiunea acestor preparate tonicardiace nu există deosebiri calitative, ci numai cantitative, datorite însuşirilor farmaceutice şi farmacodinamice particulare.

Astfel, *absorbţia digestivă* este de 80—90% pentru digitoxină, de 70—80% pentru acetildigitoxină, de 40—60% pentru digoxină, de 40% pentru lanatosid C şi aproape nulă (3—10%) pentru strofantină. În consecinţă: strofantina nu se va administra niciodată pe cale orală; doza de lanatosid C, pe cale orală, va fi de 2,5 ori mai mare faţă de cea parenterală; dozele de digoxină şi acetildigitoxină pentru administrare orală vor fi de 2—1½ ori mai mari.

Fixarea pe proteinele plasmatice (de care depinde acţiunea, metabolismul şi eliminarea tonicardiacului) este mare pentru digitoxină (90—95%), ceea ce îi conferă o acţiune lentă şi este redusă pentru lanatosid C (10%) şi strofantină (5% conferindu-le o acţiune rapidă. Celelalte preparate se situează între aceste două extreme.

Timpul de latenţă pînă la instalarea acţiunii este şi el diferit, depinzînd de gradul legării de proteine şi de alţi factori, cum ar fi trecerea

Scanned with OKEN Scanner

prin membrane. El este lung pentru digitoxină și acetildigitoxină, scurt pentru lanatosid C și digoxină și foarte scurt pentru strofantină.

Viteza de metabolizare și rata de eliminare (în cea mai mare parte pe cale renală) sînt caracterizate prin procentul inactivării lor zilnice. Astfel, inactivarea zilnică este de 7% pentru digitoxină; de 10—14% pentru acetildigitoxină; de 15—20% pentru digoxină; de 20% pentru lanatosid C și de 40—50% pentru strofantină. Viteza de metabolizare și eliminare determină durata de acțiune a tonicardiacelor. Astfel, *durata de acțiune* (persistența efectului tonicardiac) este lungă pentru digitoxină, relativ lungă pentru acetildigitoxină, medie pentru lanatosid C și digoxină și scurtă pentru strofantină.

În general, tonicardiacele cu acțiune rapidă au efect de scurtă durată, pe cînd cele cu acțiune lentă au un efect prelungit. Efectul bradicardizant al tonicardiacelor se prezintă în următoarea ordine (descrescîndă): digitoxină, acetildigitoxină, digoxină, lanatosid C, strofantină.

Aceste însușiri farmacologice trebuie bine cunoscute pentru fiecare preparat în parte și trebuie luate întotdeauna în considerație la instituirea și conducerea oricărui tratament cu tonicardiace.

MODUL DE PREZENTARE AL PREPARATELOR ROMÂNEȘTI

Pulbere de foi de digitală (**Digitalis**) comprimate de 0,10 g.

Digitoxină (**Digitalină**): soluție hidroalcoolică glicerinată, pentru uz intern, în flacoane de 10 ml cu o concentrație de 1‰ digitoxină cristalină (1 ml=50 picături=1 mg digitoxină).

Lanatosid C: drajeuri de 0,25 mg, fiole cu soluție injectabilă intravenos, cu 0,4 mg/fiolă și soluție pentru uz intern 1‰ lanatosid C (30 picături=1 mg).

Desacetillanatosid C (**Deslanosid**): fiole de 2 ml conținînd 0,4 mg desacetillanatosid C (soluție 0,2‰).

Acetildigitoxină (**Nidacil**): comprimate și fiole de 0,2 mg, supozitoare de 0,5 mg și soluție pentru uz intern conținînd 0,05 g% (1 ml=35 picături=0,5 mg).

Digoxină (**Digoxin**): comprimate de 0,25 mg, fiole de 2 ml cu 0,5 mg (0,25 mg/ml) și soluție pentru uz intern cu 0,5 mg/ml (1 ml=50 picături=0,5 mg).

Strofantină G (**Strofantină**): fiole de 1 ml care conțin 0,25 mg/fiolă (pentru adulți) și fiole de 2 ml cu 0,125 mg/fiolă, (pentru copii).

Strofantina K (Castrosid): fiole cu 0,25 mg.

*

În aplicarea tratamentului tonicardiac se disting două faze importante: o fază inițială de „atac" sau de „saturație", și o fază de întreținere.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru cura de atac se folosesc fie o metodă rapidă, fie o metodă lentă.

Saturaţia rapidă, indicată în special bolnavilor cu insuficienţă ventriculară stîngă sau globală acută, severă, sau bolnavilor cu insuficienţă cardiacă cu aritmii rapide, constă din administrarea, în decurs de 24 de ore, a cantităţii de tonicardiac necesară compensării. Acest lucru poate fi realizat cu: lanatosid C 0,8—1,6 mg (2—4 fiole), administrat intravenos; strofantină 0,1—0,25 mg, intravenos; digoxin 1—1,5 mg, intravenos, sau 2—3 mg, per os; acetildigitoxină 1,2—1,6 mg, intravenos sau 1,6—2 mg, *per os*.

Saturaţia lentă constă din administrarea dozei de compensare (aceeaşi ca în saturaţia rapidă, la care se adaugă inactivarea zilnică) în decurs de 3—5 zile. Ea se realizează cu oricare dintre preparatele tonicardiace: lanatosid C — 0,6—0,8 mg/zi, intravenos sau 1,5—2 mg/zi *per os;* acetildigitoxină 0,5—0,8 mg, intravenos/zi sau 0,6—1 mg, *per os*/zi; digoxină 0,75—1,5 mg, *per os*/zi; digitoxină 0,5 mg (25 picături/zi); pulbere de foi de digitală 1 comprimat (0,1 g) de 3 ori/zi (timp de 6 zile).

Pentru tratamentul de întreţinere, dozele vor fi strict individualizate. În general, ele sînt de: 0,50—0,2 mg/zi pentru digitoxină; 0,05—0,2 g/zi pentru pulberea de foi de digitală; 0,1—0,3 mg/zi pentru acetildigitoxină; 0,4 mg intravenos şi 0,5—1 mg *per os* pentru lanatosid C şi 0,25—0,75 mg/zi pentru digoxină.

La copil, tratamentul tonicardiac se aplică, în general, după aceleaşi principii: o cură de atac („saturaţie") rapidă sau lentă şi o cură de întreţinere, atît timp cît este necesar.

Dozele sînt variate, în funcţie de vîrstă şi stări patologice. Ele trebuie calculate foarte corect, ţinînd seama de calea de administrare şi felul preparatului. Doza de tonicardiac va fi calculată şi prescrisă de medic, cu deosebită atenţie, pentru fiecare copil în parte.

Preparatele folosite în cura de atac sînt: lanatosid C, strofantină, digitoxină, acetildigitoxină.

Pentru cura de întreţinere se folosesc: digitoxina, pulberea de foi de digitală, şi, mai rar, digoxina, acetildigitoxina, lanatosid C.

La aplicarea tratamentului tonicardiac trebuie să se ţină seama de existenţa unor variaţii individuale foarte mari şi de aceea tratamentul va fi obligatoriu individualizat.

Tratamentul va fi strict supravegheat, întrucît doza terapeutică eficace este foarte apropiată de cea toxică. Se va urmări atît eficienţa tratamentului, cît şi apariţia unor semne de intoxicaţie.

Este bine ca eficienţa terapeutică să fie obţinută cu doza cea mai redusă, evitîndu-se însă o subdozare sau întreruperi prea lungi.

Scanned with OKEN Scanner

Trebuie, de asemenea, evitată folosirea mai multor preparate la același bolnav sau schimbarea lor, deoarece toxicitatea ține de doză și nu de preparat. În consecință, medicul care prescrie și cel care aplică tratamentul tonicardiac, trebuie să cunoască și să fie familiarizat, în general, cu două preparate: unul cu acțiune rapidă și unul cu acțiune lentă.

Injecțiile intravenoase cu strofantină (din ce în ce mai limitat folosită) sau cu lanatosid C trebuie făcute cu deosebită precauție, deoarece administrarea lor paravenoasă este foarte iritantă.

Pulberea de foi de digitală trebuie păstrată la loc uscat, avînd valabilitate limitată (un an de la producere).

Pentru soluția de digitoxină se va avea totdeauna grijă să se aplice perfect dopul la flacon după folosire, deoarece prin evaporarea alcoolului se schimbă concentrația (crește) în digitoxină; de asemenea, numărul picăturilor trebuie strict respectat.

În concluzie, aplicarea tratamentului cu tonicardiace trebuie supravegheată, de întreg personalul medical cu deosebită grijă și competență.

ANTIARITMICE

Aritmiile sau tulburările ritmului cardiac constau din diminuarea sau creșterea frecvenței bătăilor cordului sau dintr-o succesiune neregulată a acestora, precum și din tulburări ale conducerii influxului cardiac (blocurile).

Importanța clinică a tulburărilor de ritm cardiac este foarte mare datorită incidenței relativ mari, asocierii cu boli cardiovasculare uneori severe (constituind uneori prima sau singura lor manifestare clinică), severității unora dintre ele (necesitînd o terapie urgentă și bine condusă).

Diagnosticul unei aritmii (făcut pe date clinice și electrocardiografice) cuprinde: identificarea precisă a tipului de aritmie; stabilirea semnificației ei clinice; depistarea unei eventuale boli cardiovasculare de fond; evaluarea manifestărilor clinice existente; depistarea factorilor favorizanți și precipitanți.

Deoarece situațiile clinice în care sînt întîlnite tulburări ale ritmului cardiac și mecanismele de producere ale acestora sînt diferite, tratamentul antiaritmic trebuie să fie diferențiat și individualizat.

Medicația antiaritmică cuprinde substanțe medicamentoase cu acțiune directă pe miocard (miocardul specific sau contractil) sau pe controlul vegetativ al cordului.

Alte substanțe medicamentoase, folosite uneori ca adjuvante sau simptomatice în tratamentul antiaritmic, acționează: pe sistemul nervos cen-

Scanned with OKEN Scanner

tral (de ex. sedativele, hipnoticele, tranchilizantele); pe sistemul nervos vegetativ (de ex. simpato- sau parasimpatomimeticele şi simpato- şi parasimpatoliticele); pe echilibrul electrolitic (de ex. potasiul, calciul); pe echilibrul acido-bazic (de ex. lactatul de calciu); pe metabolism (de ex. antitiroidienele).

ANTIARITMICE CARE ACŢIONEAZĂ PE MIOCARD

Chinidina, izomerul dextrogir al chininei, este un alcaloid din coaja arborelui de Cincona. Este prezentată sub formă de sulfat (ca pulbere) şi gluconat sau clorhidrat (în fiole cu soluţie injectabilă).

După administrarea orală, se absoarbe bine şi în totalitate din intestin, însă lent, atingînd o concentraţie maximă la aproximativ 2 ore. Este metabolizată (parţial) în ficat şi eliminată lent pe cale renală.

Efectul ei terapeutic în aritmii se datorează acţiunii directe de deprimare a miocardului, ceea ce are drept rezultat inhibarea focarelor de automatism, încetinirea conducerii influxului nervos prin miocard şi creşterea perioadei refractare efective.

Reacţiile adverse ale chinidinei sînt relativ frecvente: greţuri, vărsături; hipotensiune arterială; embolii (rare, apărînd mai ales la bolnavii cu afecţiuni mitrale şi cu fibrilaţie atrială veche); tulburări de ritm (chiar după doza terapeutică) cum ar fi tahicardie, fibrilaţie ventriculară; fenomene de cinconism (la doze mari, repetate sau la bolnavii cu idiosincrazie); manifestări alergice (erupţii, febră, purpură trombocitopenică).

Chinidina este indicată pentru profilaxia aritmiilor paroxistice atriale sau ventriculare (în special postanestezice) şi ca tratament curativ în fibrilaţia atrială recentă (în absenţa insuficienţei cardiace sau după digitalizare prealabilă). Mai rar, chinidina este folosită pentru tratamentul flutterului atrial, al tahicardiilor paroxistice sau al aritmiilor extrasistolice.

Contraindicaţii: endocardită (mai ales bacteriană), cardită reumatismală, insuficienţă cardiacă, tulburări de conducere a influxului cardiac (blocuri atrioventriculare sau de ramură), tireotoxicoză, bolnavi sensibilizaţi, gravide în ultimul trimestru de sarcină (stimulează motilitatea uterină).

Chinidina se administrează pe cale orală în caşete de 0,05—0,1—0,2 g după o prealabilă testare a sensibilităţii bolnavului la medicament.

Doza şi schema de tratament depind de natura bolii şi de caracteristicile clinice ale bolnavului.

Astfel, pentru defibrilare se administrează, în general, cîte 0,2 g la 1—2 ore, pînă la o doză de 1,5—2 g în prima zi de tratament, conti-

Scanned with OKEN Scanner

nuîndu-se apoi, zilele următoare (4—5), sub control strict clinic şi electrocardiografic.

Atunci cînd calea orală nu poate fi folosită, se administrează pe cale intramusculară sub formă de gluconat, în aceeaşi doză. În urgenţe, se poate administra în perfuzie venoasă, sub formă de gluconat (sau clorhidrat) cîte 0,8 g în 100 ml glucoză izotonică, la un ritm de 1 ml/minut, sub controlul permanent al tensiunii arteriale şi al electrocardiogramei.

Procainamida (Pronestyl) are acţiune antiaritmică similară chinidinei, dar de scurtă durată, fiind în acelaşi timp mai puţin toxică.

Se absoarbe bine şi complet din intestin după administrare orală. Este metabolizată doar parţial, eliminîndu-se mai mult ca atare, pe cale renală.

Reacţiile adverse sînt relativ frecvente: hipotensiune arterială; tulburări de ritm (chiar fibrilaţie ventriculară); tulburări digestive (greţuri, vărsături, diaree); tulburări neuropsihice (halucinaţii, manifestări anxios-depresive); manifestări alergice (erupţii, artralgii, agranulocitoză); tablouri clinice de lupus eritematos diseminat.

Indicaţii: profilaxia aritmiilor secundare cateterismului cardiac sau intervenţiilor chirurgicale pe cord, aritmii extrasistolice, tahicardie ventriculară, faza acută a tahiaritmiilor atriale.

Se administrează pe cale orală, la adult, cîte 0,5—1 g la 4—6 ore. Cînd această cale nu este posibilă, se poate administra pe cale intramusculară în aceleaşi doze. În situaţii de urgenţă, se poate administra pe cale intravenoasă, lent, 1 g soluţie diluată (2,5%) cu un ritm care să nu depăşească 0,05 g/minut, sub un control permanent electrocardiografic (pericol de fibrilaţie ventriculară) şi al tensiunii arteriale (pericol de hipotensiune severă).

Lidocaina (Xilina) este un anestezic local şi de infiltraţie (vezi şi „Anestezice"), care are şi proprietăţi antiaritmice.

Efectele antiaritmice sînt asemănătoare chinidinei şi procainamidei, dar se produc prin mecanisme electrofiziologice diferite.

Efectul antiaritmic al xilinei este rapid, dar de scurtă durată, datorită metabolizării hepatice. Toxicitatea ei este deci crescută la bolnavii cu insuficienţă hepatică.

Xilina este eficace ca antiaritmic în diferite forme de tahicardii ventriculare (mai ales digitalice, din cursul infarctului miocardic sau al intervenţiilor chirurgicale pe cord) şi în aritmiile care nu răspund la chinidină sau la procainamidă.

Reacţiile adverse sînt relativ frecvente: tulburări digestive (greţuri, vărsături); tulburări neuropsihice (cefalee, agitaţie, dezorientare, somnolenţă, slăbiciune, parestezii, fasciculaţii musculare, convulsii); dispnee; hipotensiune arterială; tromboflebită (după perfuzie venoasă).

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţii: boli hepatice avansate, hipotensiune arterială, cardiopatii decompensate.

Pentru efectul antiaritmic, se administrează pe cale intravenoasă în injecţii lente, în doză de 1—2 mg/kilocorp. La nevoie se mai pot administra încă 500 mg/24 de ore, în perfuzie lentă, sub formă de soluţie 1‰ în ser glucozat izotonic.

Fenitoina este o substanţă antiepileptică (vezi „Anticonvulsivante"), care are şi efecte antiaritmice prin acţiune directă pe miocard.

Fenitoina are un mecanism de acţiune în parte asemănător xilinei, dar diferit de al chinidinei şi procainamidei.

Reacţiile adverse sînt relativ frecvente: greţuri, vărsături, cefalee, ataxie (şi alte tulburări neurologice); somnolenţă şi chiar manifestări toxice cardiovasculare.

Indicaţii: tahiaritmiile ventriculare din intoxicaţia digitalică.

Contraindicaţii: vîrstnici; hipotensiune arterială; insuficienţă renală şi hepatică; anemie; intoleranţă la medicament.

Pentru efectul antiaritmic se administrează pe cale intravenoasă cîte 0,1 g la fiecare 5 minute pînă la cel mult 1 g în 24 de ore sau pe cale orală cîte 0,1 g la 6 ore.

ANTIARITMICE PRIN ACŢIUNE BETA-BLOCANTĂ

Substanţele beta-blocante sînt substanţe medicamentoase care împiedică electiv efectele beta ale catecolaminelor (stimularea cordului, vasodilataţie, bronhodilataţie, hiperglicemie etc.).

Propranololul este prezentat sub formă de comprimate de 0,01 g şi 0,04 g şi sub formă de fiole de 5 ml, conţinînd 0,001 g/ml.

Proprietăţile antiaritmice ale propranololului se datorează, în primul rînd, blocării efectelor cardiostimulatorii catecolaminice (simpatice) şi mult mai puţin unei acţiuni directe pe proprietăţile electrofiziologice ale miocardului.

Reacţii adverse: greţuri, diaree, cefalee, tulburări vizuale, pupură, hipotensiune arterială, bradicardie, agranulocitoză, creşterea azotemiei. Alte reacţii adverse importante se datorează tocmai acţiunii beta-blocante: poate agrava astmul bronşic (împiedică bronhodilataţia), poate decompensa o insuficienţă cardiacă prin acţiunea deprimantă miocardică şi prin îndepărtarea stimulului simpatic care menţine (în această situaţie) debitul cardiac, poate transforma un bloc parţial în bloc total etc.

Indicaţii: tahiaritmii digitalice, aritmii după intervenţii chirurgicale pe cord, din infecţii grave şi din tireotoxicoză.

Contraindicaţii: bloc parţial, astm bronşic în criză, cetoacidoză diabetică. Se va administra cu deosebită prudenţă în următoarele situaţii:

Scanned with OKEN Scanner

insuficienţa cardiacă congestivă (şi numai după digitalizare prealabilă completă), bronhobronşiolita spastică, astm bronşic sau emfizem pulmonar, diabet (în special dacă se află sub tratament cu insulină), hipotensiune arterială, gravide. Se va evita asocierea cu substanţe inhibitoare ale monoaminooxidazei sau cu simpatolitice.

Pentru efectul antiaritmic, se administrează iniţial cîte 0,01—0,03 g de 4 ori pe zi, doză care poate fi crescută pînă la 0,4 g/zi. În cazuri urgente, se poate administra intravenos lent cîte 0,5 mg la fiecare 5 minute, pînă la obţinerea efectului, sub control strict al tensiunii arteriale şi electrocardiogramei. În caz de supradozare, se administrează izoproterenol sau atropină (1 mg intravenos).

Practololul (Eraldin), prezentat sub formă de comprimate de 0,1 g, este un alt beta-blocant cu acţiune mai electivă asupra receptorilor beta-adrenergici cardiaci.

Reacţii adverse: greţuri, vărsături, erupţii cutanate (frecvent psoriaziforme), tulburări auditive, tulburări corneene, hipotensiune arterială, bradicardie, sindroame asemănătoare lupusului eritematos diseminat (extrem de rar).

Este indicat, pentru acţiunea antiaritmică, în aritmii supraventriculare.

Contraindicaţii: acidoză metabolică, bloc cardiac, graviditate; se va administra cu prudenţă în insuficienţa cardiacă, astmul bronşic în criză, la bolnavii cu hipotensiune arterială.

Pentru efectul antiaritmic, se administrează la adult în doză de 0,1 g de 2 ori/zi.

*

În concluzie, substanţele antiaritmice se folosesc numai după stabilirea diagnosticului corect al aritmiei cardiace respective, pe baza cunoaşterii mecanismelor de acţiune şi a reacţiilor adverse ale fiecărui preparat. Tratamentul trebuie strict individualizat după boală şi bolnav, iar posologia şi schema terapeutică rămîn la aprecierea medicului. Tratamentul cu substanţe antiaritmice trebuie să se facă în mediu spitalicesc, sub supraveghere atentă şi permanentă clinică şi electrocardiografică.

VASOCONSTRICTOARE

În unele situaţii clinice, în care există o vasodilataţie patologică, este necesară folosirea unor substanţe medicamentoase cu acţiune vasoconstrictoare, pe lîngă tratamentul etiologic şi simptomatic.

În reglarea lumenului vascular, intervin următorii factori: sistemul nervos central, sistemul nervos vegetativ şi fibrele musculare netede din peretele vascular. Substanţele medicamentoase utilizate în scop vasoconstrictor acţionează la unul din aceste niveluri.

Scanned with OKEN Scanner

VASOCONSTRICTOARE CU ACȚIUNE PE CENTRII VASOMOTORI

Aceste substanțe sînt cunoscute sub numele de analeptice cardiorespiratorii deoarece au efecte stimulante directe sau reflexe pe centrii vasomotori și respiratori bulbari, avînd și o acțiune de creștere ușoară a tensiunii arteriale. Efectul lor este evident în cazurile de deprimare bulbară prin barbiturice, hipnotice și narcotice.

Din cauza reacțiilor adverse frecvente și a eficienței clinice reduse, în ultima vreme s-a renunțat la folosirea lor.

VASOCONSTRICTOARE CU ACȚIUNE PE SISTEMUL NERVOS VEGETATIV

(Vezi și „Sistemul nervos vegetativ")

Noradrenalina produce vasoconstricție mai mult arteriolară avînd ca rezultat creșterea rezistenței periferice. Cu toate că crește și forța de contracție a miocardului, nu produce și o creștere a debitului cardiac, din cauza creșterii rezistenței periferice. După doze mai mari, scade irigația țesuturilor, cu excepția miocardului. Sub forma ei levogiră (Norartrinal) se folosește pe cale intravenoasă în anumite situații clinice cu insuficiență circulatorie acută, pentru efectul de creștere a tensiunii arteriale. Se administrează, în aceste cazuri, în perfuzie venoasă, sub formă de soluții 0,004 g‰, cu un debit de 5—25 micrograme/minut. Perfuzia cu noradrenalină nu trebuie oprită brusc (ci treptat, în timp) din cauza posibilității de prăbușire brutală a tensiunii arteriale. Este interzisă administrarea subcutanată sau intramusculară deoarece, prin ischemia intensă pe care o produce, provoacă necroza țesuturilor respective.

Metaraminolul (Aramina) produce o vasoconstricție mai prelungită, fiind folosit în anumite situații clinice de colaps (de ex. în infarctul miocardic).

Efedrina produce vasoconstricție și creștere a tensiunii arteriale. Se administrează, în acest scop, cîte 0,01—0,02 g subcutanat sau în perfuzii venoase, în anumite situații clinice însoțite de insuficiență circulatorie acută și în hipotensiunea arterială după rahianestezie.

VASOCONSTRICTOARE CU ACȚIUNEA PE MUSCULATURA NETEDĂ A VASELOR

Angiotensina are acțiune mai intensă vasoconstrictoare pe musculatura netedă arteriolară, dar de durată mai scurtă, comparativ cu noradre-

Scanned with OKEN Scanner

nalina, fiind folosită în unele forme clinice de insuficiență circulatorie acută (! efectul dispare odată cu oprirea perfuziei).

Ergometrina (*Ergomet*) are efecte vasoconstrictoare pe circulația cerebrală, mezenterică, coronariană și periferică (vezi „Motilitatea uterină"). Ergometrina + cofeina intră în compoziția unui preparat (*Cofedol*), folosit uneori pentru acțiunea vasoconstrictoare în tratamentul accesele de migrenă de natură vasculară.

VASOCONSTRICTOARE CU ACȚIUNE LOCALĂ

Nafazolina (*Rinofug*) este un derivat imidazolinic cu acțiune simpatomimetică. Administrat ca soluție 1‰ în instilații nazale (de ex. în rinite), are efect descongestionant local datorită vasoconstricției locale.

Adrenalina, asociată cu procaina sau cu xilina, datorită vasoconstricției locale produse, prelungește durata de acțiune a acestor anestezice la locul aplicării (de ex. în infiltrații locale).

*

În concluzie, folosirea în practica clinică a substanțelor vasoconstrictoare este limitată. Ele se utilizează, cu prudență, numai în situațiile clinice în care nu pot fi înlocuite cu alte substanțe medicamentoase, cu efecte farmacologice mai elective sau cu mai puține reacții adverse.

VASODILATATOARE

Vasodilatația poate fi realizată de către multe substanțe medicamentoase, care acționează prin mecanisme și la niveluri diferite.

Locurile principale de acțiune ale substanțelor vasodilatatoare sînt:

— sistemul nervos central (de ex. barbituricele, reserpina);

— sinapsele ganglionilor vegetativi (de ex. deconectantele neurogan-glionare);

— receptorii vasculari periferici (de ex. simpatoliticele, parasimpatomimeticele);

— procese metabolice (de ex. metildopa, inhibitori ai monoaminooxidazei);

— mușchii netezi vasculari (de ex. nitriții, papaverina, derivații xantinici).

Unele substanțe vasodilatatoare acționează asupra întregului sistem vascular, pe cînd altele acționează predominant asupra unor anumite

Scanned with OKEN Scanner

teritorii vasculare. Avînd în vedere aceste particularităţi de acţiune, cît şi faptul că în patologia clinică există boli în care este afectat întregul sistem vascular (de ex. hipertensiunea arterială), precum şi boli caracterizate prin tulburări predominante în anumite teritorii vasculare (de ex. coronaropatii, arteriopatii periferice), medicamentele vasodilatatoare se pot împărţi în coronarodilatatoare şi vasodilatatoare periferice.

CORONARODILATATOARE

Coronarodilatatoarele sînt medicamente întrebuinţate şi pentru tratamentul cardiopatiei ischemice, pentru profilaxia şi tratamentul accesele lor anginoase sau ca tratament de durată (de fond).

Denumirea de coronarodilatatoare nu este întrutotul adecvată, deoarece efectul vasodilatator coronarian este destul de redus, datorită capacităţii scăzute de vasodilataţie a unor artere coronare cu un grad avansat de scleroză.

Efectele lor favorabile constau, în principal, în împiedicarea sau înlăturarea crizei anginoase şi, uneori, în corectarea tulburărilor electrocardiografice din cardiopatiile ischemice. Aceste efecte favorabile se datorează creşterii eficienţei metabolismului miocardic, diminuării efortului cordului (prin scăderea rezistenţei vasculare periferice), efectului cardioexcitator simpatic şi, uneori, unui efect antianxios sau analgetic.

Evaluarea eficienţei terapeutice a acestor substanţe medicamentoase în cardiopatiile ischemice este deseori dificilă.

În funcţie de timpul de latenţă pînă la apariţia efectului lor, se deosebesc substanţe cu acţiune rapidă şi substanţe cu acţiune lentă. Cele cu acţiune rapidă sînt indicate pentru tratamentul crizelor anginoase, iar cele cu acţiune lentă pentru tratamentul de fond al cardiopatiei ischemice.

Nitroglicerina reprezintă medicamentul de elecţie al crizei de angină pectorală, datorită efectului ei rapid (în 2 minute). Durata acţiunii este, însă, redusă (aproximativ 30 minute).

Preparatul românesc (*Nitroglicerină*) este prezentat sub formă de comprimate de 0,0005 g (1/2 mg), sub formă de soluţie alcoolică de nitroglicerină 1% şi sub formă de comprimate cu acţiune prelungită (Nitroglicerină „R") conţinînd 0,0025 g nitroglicerină.

Nitroglicerina are acţiune vasodilatatoare postarteriolară (prin mecanism direct pe musculatura netedă vasculară), mai accentuată în jumătatea superioară a corpului; are şi acţiune relaxantă pe musculatura bronşică, a căilor biliare, tubului digestiv şi vezicii urinare, mult mai puţin utilizată terapeutic în aceste cazuri.

Scanned with OKEN Scanner

Eficienţa ei terapeutică, în accesul de angină pectorală, se datorează vasodilataţiei, scăderii rezistenţei periferice şi micşorării întoarcerii venoase. Acestea implică un efort mai scăzut pentru cord şi, în consecinţă, o diminuare a nevoii de oxigen a acestuia, ştiind că mecanismul de bază al accesului anginos constă dintr-o discrepanţă acută între necesităţile de oxigen ale miocardului şi cantitatea totală pusă la dispoziţie de către arterele coronare.

Reacţiile adverse, relativ frecvente, se datorează acţiunii ei vasodilatatoare. Astfel vasodilataţia meningiană şi intracraniană au drept consecinţă o creştere a tensiunii intracraniene şi cefalee; dilataţia vaselor oculare duce la creşterea presiunii intraoculare (periculoasă în glaucom). Hipotensiunea accentuată, apărută după doze mai mari, repetate des, cum se poate întîmpla unor bolnavi cu infarct miocardic (care datorită durerii îşi cresc doza de nitroglicerină), poate provoca o accentuare a ischemiei miocardice, accident periculos, mai ales la astfel de bolnavi. Tot prin supradozare se poate produce o methemoglobulinemie, manifestată prin cianoză şi anemie.

După administrări repetate (aproximativ 2—3 săptămîni) apare, relativ des, o toleranţă la nitroglicerină; este necesară, în acest caz, o întrerupere de 1—2 săptămîni a tratamentului, pentru restabilirea sensibilităţii bolnavului la medicament.

Nitroglicerina este indicată pentru tratamentul profilactic şi curativ al crizei de angină pectorală. Pentru acţiunea relaxantă pe musculatura netedă, poate fi folosită, ca adjuvant, în tratamentul colicilor biliare sau renale.

Contraindicaţii: infarct miocardic acut, glaucom, insuficienţă cardiacă, ateroscleroză cerebrală, hipertensiune intracraniană, traumatisme craniocerebrale, accidente vasculare cerebrale.

Pentru tratamentul crizei de angor, se administrează cîte un comprimat sublingual, doză care, eventual, poate fi repetată după 20—30 minute. Sub formă de soluţie, doza este de 3 picături sublingual. Pentru copii (mai mari de 10 ani), doza este de 1 picătură de 3 ori/zi. Comprimatele cu acţiune prelungită se administrează, la adult, în doză de 2—4 comprimate/zi; se înghit ca atare (nu se folosesc pe cale sublinguală).

Nitritul de amil este, alături de nitroglicerină, un medicament de elecţie al accesului anginos, avînd aceleaşi indicaţii şi contraindicaţii. Este un lichid foarte volatil, prezentat în fiole de 1 ml conţinînd 0,15 g substanţă activă. Efectul apare repede, la 10—15 secunde, dar este de durată scurtă (aproximativ 10 minute).

Se administrează prin inhalare, cîte 2—5 picături (puse pe o batistă) în timpul crizei; pentru evitarea hipotensiunii arteriale, bolnavul trebuie să fie, în momentul administrării medicamentului, în clinostatism.

Scanned with OKEN Scanner

Pentaeritriltetranitratul (Penta-long), prezentat sub formă de comprimate de 0,02 g, are o acţiune vasodilatatoare slabă, dar de durată mai lungă (2—6 ore) faţă de nitroglicerină, datorită absorbţiei lente din intestin după administrarea orală.

Este folosit pentru tratamentul de fond al cardiopatiei ischemice, fiind contraindicat bolnavilor cu infarct miocardic acut, glaucom, traumatisme şi accidente cerebrale vasculare.

Doza pentru adult este de 1 comprimat de 3 ori/zi.

Prenilamina este un derivat difenilpropilaminic cu acţiune vasodilatatoare predominantă în teritoriul coronarian şi cerebral.

Pe lîngă scăderea uşoară a tensiunii arteriale, determină şi o diminuare moderată a contracţiei miocardice, mai ales la bolnavii cu tahicardie.

Reacţii adverse (relativ rare): tulburări digestive (greţuri, dureri abdominale, constipaţie), astenie, adinamie, oboseală accentuată (după doze mari).

Este indicat pentru tratamentul de fond al cardiopatiei ischemice, mai ales la bolnavii cu manifestări nevrotice, anxioase (are şi un slab efect sedativ).

Contraindicaţii: accese anginoase, hipotensiune arterială accentuată, tulburări de conducere atrioventriculară. Nu se va asocia cu inhibitori ai monoaminooxidazei sau cu disulfiram (Antalcol).

Produsul românesc (*Agozol*) este prezentat sub formă de drajeuri de 0,015 g, sub formă de capsule de 0,06 g şi sub formă de supozitoare de 0,05 g.

Pentru tratamentul de fond al cardiopatiei ischemice se administrează, la adult, iniţial în doză mare: 2—3 capsule (a 0,06 g) pe zi, apoi cîte 3—4 drajeuri (a 0,015 g) sau 2—3 supozitoare (a 0,05 g)/zi.

Metilcromona (Spasmocromona), prezentată sub formă de drajeuri de 0,1 g, are o acţiune vasodilatatoare slabă dar de durată mai lungă decît a nitroglicerinei.

Reacţii adverse (relativ rare): greţuri, vărsături, ameţeli, insomnie.

Este folosită uneori pentru tratamentul de fond al cardiopatiei ischemice şi al hipertensiunii arteriale. Este contraindicată la bolnavi cu infarct miocardic acut.

Se administrează, la adult, în doză de 0,3—0,4 g (3—4 drajeuri)/zi, în timpul meselor, pe o durată de 20—30 zile. Doza zilnică pentru copil este de 0,1 g (1 drajeu) pentru 10 kg greutate corporală.

Carbocromona (Intensain), prezentată sub formă de fiole (0,04 g/fiolă) şi sub formă de drajeuri (0,075 g/drajeu), are efecte favorabile în cardiopatia ischemică datorită ameliorării metabolismului miocardic şi a circulaţiei coronariene.

Scanned with OKEN Scanner

Este indicată pentru tratamentul de fond al cardiopatiei ischemice, dar şi al acceselor anginoase, precum şi al bolnavilor cu tulburări de ritm cardiac sau cu insuficienţă cardiacă. Poate fi asociată cu tonicardiace şi cu anticoagulante.

Se administrează în mod obişnuit pe cale orală, în doză de 0,45—0,6 g (6—8 drajeuri)/zi, pentru adult. După 6 zile, doza poate fi scăzută la 0,225—0,45 g (5—6 drajeuri)/zi. În cazuri deosebite sau cînd calea orală nu este accesibilă şi medicamentul este necesar, se poate administra pe cale venoasă, în injecţii lente sau în perfuzii.

Dipiridamolul (Persantin), sub formă de drajeuri de 0,025 g şi fiole de 0,01 g, are efecte favorabile în cardiopatia ischemică datorită ameliorării metabolismului energetic al miocardului şi, în mai mică măsură, datorită îmbunătăţirii circulaţiei coronariene prin creşterea circulaţiei la nivelul colateralelor şi poate prin formarea de noi colaterale.

Este indicat pentru tratamentul cardiopatiei ischemice, atît în accese, cît şi ca tratament de fond.

La adult, se administrează în doză de 0,075—0,15 g (3—6 drajeuri)/zi. La nevoie, se poate administra şi pe cale intravenoasă, în doză de 0,01 g (o fiolă) × 3/zi.

Propranololul şi Practololul (Eraldine), substanţe beta-blocante (vezi „Sistemul nervos vegetativ“ şi „Antiaritmice“), sînt întrebuinţate, uneori, în tratamentul de fond al cardiopatiei ischemice pentru ameliorarea metabolismului miocardic. În aceste cazuri, trebuie folosite cu deosebită prudenţă avînd în vedere reacţiile adverse datorate deprimării miocardului.

Pentru tratamentul de fond al cardiopatiei ischemice, doza de propranolol pentru adult este de 0,02 g (două comprimate a 0,01 g), de 4 ori pe zi, doză care poate fi crescută la 0,04 g (1 comprimat de 0,04 g) de 4—6 ori/zi; doza de practolol pentru adult este de 0,1—0,4 g (1—4 comprimate)/zi.

VASODILATATOARE PERIFERICE

Sînt substanţe medicamentoase cu acţiune vasodilatatoare în teritoriul vascular periferic şi cutanat, folosite pentru tratamentul unor boli în care există tulburări ale circulaţiei arteriale periferice. Efectul lor este mai evident cînd există un spasm vascular (de ex. sindrom sau boală Raynaud, acrocianoză, spasm reflex după ocluzie arterială acută). Efectul vasodilatator este mult mai puţin evident în sindromul de ischemie periferică aterosclerotică, din cauza rigidităţii vaselor şi datorită faptului că circulaţia colaterală este bine dezvoltată, ca o consecinţă a ischemiei instalate treptat, în timp.

Scanned with OKEN Scanner

Principalele grupe de substanţe vasodilatatoare periferice, în funcţie de mecanismele şi locul lor de acţiune, precum şi principalele preparate folosite în practica clinică sînt următoarele:

SUBSTANŢE BLOCANTE ALE RECEPTORILOR ALFA-ADRENERGICI

Aceste substanţe au o acţiune vasodilatatoare datorită deprimării controlului vasomotor simpatic.

Tolazolina, derivat imidazolinic de sinteză, are acţiune vasodilatatoare periferică, pe arteriole şi capilare, datorită blocării receptorilor alfa-adrenergici, dar şi relaxării musculaturii netede vasculare. Dozele terapeutice nu modifică tensiunea arterială.

Datorită multiplelor însuşiri farmacologice, produce frecvent reacţii adverse: stimularea secreţiei şi motilităţii digestive (dureri abdominale, greţuri, vărsături, pirozis, sialoree), tahicardie, precordialgii, ameţeli, tremurături, hiperemie a feţei.

Este indicat, ca adjuvant, în tratamentul bolilor cu tulburări vasculare periferice: sindrom şi boală Raynaud, acrocianoză, trombangeită obliterantă, acroparestezii şi alte sindroame de ischemie periferică (acută sau cronică).

Contraindicaţii: ulcer gastroduodenal, cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială malignă, tumori cerebrale, graviditate.

Produsul românesc (*Tolazolin*) este prezentat sub formă de comprimate de 0,025 g şi sub formă de fiole care conţin o soluţie apoasă injectabilă 1% (10 mg/fiolă).

Se administrează, la adult, în doză de 0,075—0,1 g (3—4 comprimate)/zi, începînd cu doze mai mici (1/4—1/2 comprimat/zi), care se cresc progresiv, în raport cu toleranţa bolnavului. La nevoie, se foloseşte calea parenterală (intramuscular sau intravenos), doza pe această cale fiind de 0,01—0,04 g (1—4 fiole)/zi, timp de 15 zile, tratament care se poate repeta după o pauză de 15 zile.

Complexul ergotoxinic, rezultat prin hidrogenarea alcaloizilor din secara cornută, intră în compoziţia unui produs Hydergine, DH-ergotoxin) care conţine metansulfonat de ergocornină, ergocristină şi ergocriptină, în amestec în părţi egale. Este prezentat sub formă de fiole de 1 ml (0,3 mg amestec/fiolă) şi sub formă de soluţie 0,1%.

Are acţiune vasodilatatoare în teritoriul cutanat, cerebral şi retinian prin blocarea receptorilor alfa-adrenergici şi prin acţiune directă pe musculatura netedă vasculară. La bolnavii cu hipertensiune arterială, produce o uşoară scădere (favorabilă) a tensiunii arteriale.

Reacţii adverse: ameţeli, cefalee, anorexie, greţuri, vărsături, dureri abdominale, erupţii alergice.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii: tulburări circulatorii periferice şi cerebrale, hipertensiune arterială.

Se administrează pe cale orală cîte 10—40 de picături, de 3 ori/zi, după mese, sau pe cale parenterală (intramuscular, subcutanat) cîte 1—2 fiole/zi; se administrează şi intraarterial, în sindromul de ischemie periferică acută, cîte 1—2 fiole/zi.

SUBSTANŢE CU ACŢIUNE DIRECTĂ PE MUSCULATURA NETEDĂ VASCULARĂ

Papaverina, prezentată în fiole cu soluţie injectabilă (0,04 g/fiolă), este un alcaloid izochinoleinic din opiu. Are efecte vasodilatatoare periferice, coronariene, cerebrale, pulmonare, efecte care sînt mai evidente cînd există un spasm vascular.

Papaverina are şi efecte antispastice prin acţiune directă pe alţi muşchi netezi, în afara celor vasculari (ex. bronhiolici, renali, biliari).

Reacţii adverse: transpiraţii, ameţeli, tulburări digestive (anorexie, greţuri, constipaţie).

Este indicată, ca adjuvant, în tratamentul emboliei arteriale periferice sau pulmonare (pentru combaterea spasmului reflex), precum şi ca antispastic în tratamentul colicilor renale, biliare, intestinale sau al astmului bronşic.

Contraindicaţii: tulburări ale ritmului cardiac, glaucom.

Pentru efectul vasodilatator periferic, se administrează pe cale intravenoasă, în injecţii lente (! pericol de aritmii cardiace) în soluţie glucozată izotonică, 0,04—0,08 g (1—2 fiole)/zi sau pe cale intramusculară (0,04—0,12 g (1—3 fiole)/zi.

Acidul nicotinic (Vitamina PP) (vezi şi „Vitamine") este uneori întrebuinţat pentru efectul vasodilatator periferic, în tratamentul unor arterite. Se administrează pe cale intramusculară sau intravenoasă (în injecţii lente) 0,06—0,1 g (2—3 fiole)/zi sau pe cale orală cîte 0,1—0,3 g (1—3 comprimate)/zi după mese.

Acidul nicotinic este asociat cu teobromina într-un produs (Cosaldon-retard), prezentat sub formă de drajeuri (0,1 g acid nicotinic + 0,4 g teobromină/drajeu), cu o acţiune vasodilatatoare de durată mai lungă, în special în teritoriul vaselor cerebrale şi oculare.

Reacţii adverse: tulburări digestive, hiperemie în jumătatea superioară a feţei, senzaţie de căldură. Este folosit în tratamentul tulburărilor circulatorii cerebrale, oculare şi periferice.

Contraindicaţii: sindroame hemoragipare, infarct miocardic acut, insuficienţă cardiacă decompensată.

Se administrează, la adult, în doză de 2—3 drajeuri/zi în faza iniţială a tratamentului, apoi 1 drajeu/zi, după masă.

Scanned with OKEN Scanner

Kalicreina (Padutin-depôt) (vezi şi „Enzime") este prezentată în fiole care conţin 40 unităţi biologice de kalicreină. Este o enzimă proteolitică, ce transformă kalidogenul plasmatic în kalidină, substanţă cu proprietăţi vasodilatatoare periferice prelungite, prin acţiune directă pe arteriole şi capilare.

Reacţii adverse: congestia feţei, ameţeli, palpitaţii, erupţii alergice, hipotensiune arterială (după doze mari).

Este folosită pentru tratamentul tulburărilor circulatorii arteriale periferice, fiind contraindicată în insuficienţă cardiacă, hipertensiunea intracraniană, accidente vasculare cerebrale recente.

Se administrează pe cale intramusculară cîte 1 fiolă la 2 zile, timp de cîteva luni, apoi cîte 1/4 fiolă/zi la adult. Este interzisă administrarea intravenoasă.

Xantinol-nicotinatul (Complamin, Sadamin) este prezentat sub formă de comprimate a 0,15 g, fiole de 2 ml (cu 0,3 g/ml) şi fiole de 10 ml cu 0,15 g/ml (pentru perfuzii).

Are acţiune vasodilatatoare asemănătoare acidului nicotinic (vezi mai sus), dar efectul se instalează lent şi este de durată mai lungă.

Efectul vasodilatator este mai important în regiunea superioară a corpului. După primele doze administrate, pot să apară senzaţie de căldură şi hiperemie în regiunea capului şi a gîtului, fenomene care dispar la prizele următoare. După injectarea intravenoasă prea rapidă poate să apară hipotensiunea arterială importantă.

Indicaţii: tulburări ale circulaţiei arteriale periferice sau cerebrale.

Contraindicaţii: ulcer, insuficienţă cardiacă, asocierea cu substanţe deconectante neuroganglionare.

Se administrează ca tratament de atac pe perioade de 10 zile, întrerupte de 2 zile pauză, pentru o durată de aproximativ 3 luni. În acest scop, doza pentru adult este de 0,075—0,225 g (1/2 comprimat de 1—3 ori/zi) sau parenteral 0,6 g (1/2 fiolă de 2 ml de 2 ori/zi). În continuarea tratamentului de atac, este recomandată efectuarea unui tratament de întreţinere, pe perioade de cîte 45 zile întrerupte de cîte 5 zile pauză, timp de mai multe luni. Doza în acest caz este de 1—3 comprimate de 1—3 ori/zi.

ANTIHIPERTENSIVE

Hipertensiunea arterială este un sindrom clinic caracterizat prin creşterea valorilor tensiunii arteriale peste limitele normale, în prezenţa (hipertensiune arterială secundară) sau în absenţa unei cauze organice decelabile (hipertensiune arterială esenţială).

Scanned with OKEN Scanner

Hipertensiunea arterială secundară se întîlneşte în diferite boli: renale, endocrine, cardiovasculare, colagenoze etc. În aceste forme clinice de hipertensiune arterială, pe primul plan este tratamentul etiologic. Hipertensiunea arterială esenţială (boala hipertensivă) are o etiologie diversă, în care se interferează factori genetici, de mediu intern (nervos, endocrin, umoral), factori de mediu extern (fizic şi social) etc. Patogeneza ei este complexă. În această formă de hipertensiune arterială, tratamentul antihipertensiv, deşi cu caracter simptomatic, îmbunătăţeşte prognosticul bolii prin scăderea incidenţei complicaţiilor grave şi prin creşterea duratei de supravieţuire.

În evoluţia ei, boala hipertensivă trece prin mai multe stadii, importante şi din punct de vedere terapeutic:

— *stadiul I*, asimptomatic, în care tensiunea arterială este crescută, des oscilantă şi în care nu sînt semne de alterare organică a aparatului cardiovascular;

— *stadiul II*, caracterizat prin tensiune arterială permanent crescută, hipertrofie ventriculară, fără alte semne de leziuni organice;

— *stadiul III*, caracterizat prin apariţia complicaţiilor şi a leziunilor organice.

În funcţie de rapiditatea evoluţiei, se disting forme benigne şi maligne.

Pentru aplicarea unui tratament antihipertensiv, trebuie să se stabilească: existenţa hipertensiunii arteriale, felul ei (sistolică, sistolo-diastolică), cauza (secundară sau esenţială), forma de evoluţie (benignă, malignă), stadiul în care se află. După aceea se face o selecţie a mijloacelor actuale de tratament şi se aplică o medicaţie diferenţiată şi individualizată.

Medicaţia antihipertensivă cuprinde substanţe medicamentoase cu acţiune vasodilatatoare generalizată. Efectele lor terapeutice se datorează scăderii activităţii simpatice (prin deprimarea centrilor vasodilatatori, blocarea transmiterii influxului nervos în ganglionii vegetativi şi paralizia terminaţiilor nervoase) (vezi „Sistemul nervos vegetativ") sau/şi acţiunii vasodilatatoare prin acţiune directă pe musculatura netedă vasculară.

În practica clinică, frecvent utilizate pentru tratamentul antihipertensiv sînt următoarele preparate:

Reserpina (*Hiposerpil*), alcaloid din *Rauwolfia serpentina*. Are acţiune hipotensivă, bradicardizantă şi sedativă centrală. Nu modifică semnificativ (şi deci periculos) debitul cardiac şi nici circulaţia cerebrală sau renală. Scăderea tensiunii arteriale se datorează paraliziei terminaţiilor simpatice periferice şi deprimării unor formaţiuni simpatice centrale.

Scanned with OKEN Scanner

Reacţiile adverse se datoresc multiplelor ei acţiuni farmacologice, iar frecvenţa lor depinde de doză şi de durata tratamentului. Ele constau din: congestie conjunctivală, nazală şi a feţei; tulburării digestive (pirozis, greţuri, diaree, colici intestinale); tulburări neuropsihice (diminuarea capacităţii de concentrare, cefalee, ameţeli, senzaţie de greutate în membre, anxietate, depresiune psihică), hemoragii postoperatorii(împiedică vasoconstricţia reflexă a venelor). După doze mari, pot apărea fenomene depresive importante (cu tendinţă la sinucidere), fenomene psihotice, parkinsonism, ceea ce necesită întreruperea şi schimbarea tratamentului. Administrarea pe durată mai mare de timp a reserpinei la femei a fost relatată a fi asociată cu un risc crescut de apariţie a cancerului mamar.

Reserpina este indicată, în special, pentru tratamentul formelor uşoare de hipertensiune arterială. Asociată cu diuretice tiazidice sau/şi cu alte antihipertensive este folosit în tratamentul majorităţii formelor de hipertensiune arterială.

Contraindicaţii: boală ulceroasă, afecţiuni gastrointestinale acute sau cronice, epilepsie, parkinsonism, stări psihice depresive, femei după menopauză.

Nu se va administra în tratament prelungit la femei.

Produsul românesc este prezentat sub formă de comprimate de 0,25 mg (*Hiposerpil*) şi sub formă de fiole de 1 ml (*Raunervil*), conţinînd o soluţie apoasă injectabilă, 0,25% (2,5 mg/ml).

Ca antihipertensiv, la adult, se administrează pe cale orală în doză de 0,5—1 mg (2—4 comprimate)/zi, repartizată în 2—4 prize. Doza pentru copil (mai mare de 3 ani) este de 1/2—1 1/2 comprimat/zi, în 1—3 prize, după vîrstă. Tratamentul se începe cu doze mici, care apoi vor fi crescute treptat, în funcţie de răspunsul terapeutic şi de toleranţă, continuîndu-se cu doza eficientă cea mai mică.

Metildopa (Dopegyt) este un analog de sinteză al dioxifenilalaninei (DOPA), prezentat sub formă de comprimate de 0,25 g. Acţiunea de scădere a tensiunii arteriale (mai importantă la bolnavii cu hipertensiune arterială) se datorează inhibării dopadecarboxilazei, enzimă care catalizează transformarea dioxifenilalaninei în dopamină. Aceasta are drept urmare o scădere a sintezei de noradrenalină, prin formarea unei false căi metabolice şi deci prin eliminarea unui fals mediator chimic, care este mult mai puţin activ decît noradrenalina. Efectul hipotensiv este mai puternic decît al reserpinei.

Reacţii adverse: hipotensiune arterială ortostatică, cefalee, ameţeli, oboseală, somnolenţă, uscăciunea mucoaselor, tulburări digestive (greţuri, dureri abdominale), stări depresive. Mult mai rar apar anemii hemolitice, agranulocitoză, tulburări hepatice (hepatită şi chiar necroză hepatică), hiperpirexie.

Scanned with OKEN Scanner

Indicații: forme medii sau severe de hipertensiune arterială.

Contraindicații: afecțiuni hepatice, feocromocitom, insuficiență renală, stări depresive.

Pentru efectul antihipertensiv se administrează, la adult, în doză de 0,75—1 g (3—4 comprimate)/zi, în 3 prize, după mese, doză care poate fi crescută pînă la 2 g (8 comprimate)/zi, în raport cu forma clinică de boală.

Clonidina (Haemiton, Catapresan), prezentată sub formă de comprimate de 0,075 mg și de 0,3 mg, este un derivat imidazolinic cu efect hipotensor, prin acțiune centrală (scade tonusul simpatic, produce ușoară sedare) și periferică (de tip alfa-simpatomimetică).

Reacții adverse: uscăciunea gurii, tulburări digestive (epigastralgii, grețuri, vărsături, constipație), oboseală, ameteli, paloare a feței, prurit și erupții cutanate, hipotensiune arterială ortostatică. Reacțiile adverse sînt mai frecvente la începutul tratamentului, motiv pentru care tratamentul va fi început cu doze mici, care se cresc progresiv în raport cu toleranța bolnavului.

Indicații: formele medii și severe de hipertensiune arterială. Contraindicații: graviditatea.

Se administrează, la adult, în formele medii de hipertensiune arterială, începînd cu doza de 0,075—0,15 mg (1—2 comprimate a 0,075 mg), crescută apoi la 0,45 mg (6 comprimate a 0,075 mg)/zi. În formele severe, doza de început, la adult, este de 0,3 mg (1 comprimat de 0,3 mg), crescută apoi la 0,9—1,2 mg (3—4 comprimate a 0,3 mg)/zi, sub strictă supraveghere medicală.

Guanetidina este un derivat de guanidină cu acțiune hipotensoare relativ puternică, datorată inhibării influxului simpatic postganglionar.

La bolnavii hipertensivi, scăderea tensiunii arteriale este secundară scăderii debitului cardiac, ca urmare a diminuării întoarcerii venoase, datorate acumulării în periferie a sîngelui, fenomen favorizat de dilatația vasculară produsă de guanetidină.

Reacții adverse: hipotensiune ortostatică marcată, tulburări urinare (disurie, retenție de urină), diaree, oboseală musculară, edeme, fenomene depresive.

Indicații: forme medii și severe de hipertensiune arterială. În mod obișnuit, este asociată, în tratament, cu diuretice (de ex. Nefrix) sau cu reserpina (Hiposerpil).

Contraindicații: hipertensiune arterială paroxistică (de ex. feocromocitom), cardiopatie ischemică, insuficiență renală și cardiacă, ateroscleroză, accidente vasculare cerebrale, depresiune psihică.

Produsul românesc (*Guanetidină*) este prezentat sub formă de comprimate de 0,01 g.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru obținerea efectului hipotensiv, tratamentul trebuie individualizat. În general, se începe cu o doză mică 0,01 g (1 comprimat)/zi, doză care se crește treptat cu cîte 0,01 g la 2—3 zile pînă la doza eficace de 0,03—0,06 g (3—6 comprimate)/zi. Pentru tratamentul de întreținere, doza este de 0,01—0,02 g/zi.

Guanetidina nu se va asocia cu substanțe deconectante neuroganglionare.

Azamethoniu bromidum (Ganlion, Pendiomid) este deconectant neuroganglionar cu acțiune hipotensoare, puternică și brutală (vezi „Deconectante neuroganglionare").

Datorită hipotensiunii, predominant ortostatice, pe care o produce, este greu de mînuit, putînd declanșa insuficiență circulatorie acută și, în consecință, accidente ischemice.

Dihidrazinoftalazina (*Hipopresol*), prezentată sub formă de drajeuri de 0,025 g, este un hipotensiv cu acțiune mai lentă, care acționează prin scăderea rezistenței periferice și ameliorarea circulației renale.

Mecanismul de acțiune se datorează unui efect deprimant pe centrii vasomotori, unei acțiuni directe pe musculatura netedă vasculară și potențării vasodilatației beta-adrenergice.

Reacții adverse (relativ frecvente): manifestări neuropsihice (cefalee, ameteli, parestezii, tremurături, crampe musculare, sedare), tulburări cardiovasculare (tahicardie, palpitații, dureri cu caracter anginos), tulburări digestive (grețuri, vărsături, constipație, hemoragii gastrointestinale), manifestări cutanate (prurit, erupții, edeme). Aceste reacții adverse dispar, în general, după întreruperea tratamentului. După tratamente prelungite și cu doze mari, poate induce apariția unor tablouri clinice de lupus eritematos diseminat.

Indicații: forme medii și ușoare de hipertensiune arterială, care nu răspund favorabil la tratamentul cu reserpină.

Contraindicații: cardiopatie ischemică, accidente vasculare cerebrale recente, ateroscleroză, insuficiență renală gravă.

Se administrează, la adult, în doză de 0,05—0,1 g (2—4 drajeuri)/zi, după mese, începînd cu doze mici (1 drajeu/zi), care se cresc treptat pînă la doza eficientă; aceasta este apoi redusă, progresiv, la doze de întreținere, care se stabilește în funcție de răspunsul bolnavului.

Hipopresolul este deseori asociat cu diuretice (de ex. Nefrix).

Dihidrazinoftalazina și reserpina sînt asociate într-un preparat (*Hipazin*) hipotensor, cu acțiune lentă și durată relativ lungă și cu efecte sedative centrale.

Reacții adverse: grețuri, vărsături, palpitații, hipotensiune ortostatică. Aceste reacții apar, în general, la începutul tratamentului, dispărînd totuși în scurt timp.

Scanned with OKEN Scanner

Indicații: forme medii de hipertensiune arterială.

Contraindicații: cardiopatie ischemică, insuficiență renală gravă, accidente cerebrovasculare, stări psihice depresive.

Produsul românesc (Hipazin) este prezentat sub formă de comprimate care conțin 0,0001 g reserpină și 0,01 g dihidrazinoftalazină.

Se administrează, la adult, în general, în doză de 1/2 comprimat — 1 comprimat de 2—3 ori/zi, după mese, doză care poate fi crescută la 2—3 comprimate de 2—3 ori/zi, în a doua săptămînă de tratament. După 3—4 săptămîni de tratament, doza se scade treptat la 1—3 comprimate/zi.

Diureticele (vezi „Diuretice") sînt deseori asociate în tratamentul hipertensiunii arteriale.

*

Medicația antihipertensivă se integrează în tratamentul complex al hipertensiunii arteriale, alături de tratamentul igieno-dietetic și etiologic.

Scăderea tensiunii arteriale, care nu trebuie să depășească anumite limite, trebuie să se facă treptat pentru a se evita apariția unor accidente, deosebit de grave, cerebrale sau coronariene, mai ales la bolnavii cu ateroscleroză.

Tratamentul antihipertensiv trebuie diferențiat după felul și stadiul bolii și individualizat după particularitățile clinice ale bolnavului.

În principiu, pentru bolnavii cu hipertensiune arterială esențială (boala hipertensivă) se recomandă, schematic, următorul plan terapeutic:

— în stadiul I — reglementarea condițiilor de viață și muncă, exerciții fizice controlate (cultură fizică medicală), sedative și eventual preparate de reserpină (Hiposerpil);

— în stadiul II — pe lîngă măsurile de mai sus, incluzînd reserpina, se poate folosi clonidina și se asociază diuretice (de ex. Nefrix) sau/și hidrazinoftalazina (Hipopresol sau Hipazin);

— în stadiul III — pe lîngă cele de mai sus se folosește metildopa (de ex. Dopegyt) sau guanetidina. Pentru formele de boală cu evoluție malignă, se folosesc inițial clonidina sau, uneori, deconectante neuroganglionare, sau guanetidina (inițial sau după preparatul anterior), asociate sau nu cu metildopa, hidrazinoftalazină, reserpină, diuretice.

Tratamentul antihipertensiv trebuie supravegheat îndeaproape, deoarece accidentele care se pot produce sînt relativ frecvente și, uneori, deosebit de grave.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAŢIA BOLILOR DE SÎNGE

Medicaţia bolilor de sînge este foarte complexă. În acest capitol vor fi prezentate: medicaţia antianemică; medicaţia hemostatică şi coagulantă; medicaţia anticoagulantă; medicaţia substitutivă a masei sanguine circulante; substanţe fibrinolitice; substanţe stimulante ale leucopoiezei şi substanţe inhibitoare ale eritropoiezei.

MEDICAŢIA ANTIANEMICĂ

Prin anemie se înţelege scăderea sub valorile normale a numărului de globule roşii sau/şi a hemoglobinei.

Cauzele principale ale anemiei sînt reprezentate de pierderea exagerată de globule roşii şi de producerea insuficientă de hematii sau/şi de hemoglobină. În cadrul acestor două grupe mari de cauze, factorii etiologici sînt extrem de numeroşi.

Pentru tratamentul unei anemii trebuie să se ţină seama de felul, gradul şi cauza acesteia.

Medicaţia antianemică cuprinde preparate de fier şi alte metale, preparate de vitamină B_{12}, acid folic.

PREPARATE DE FIER

Fierul are un rol deosebit de important în organism, intervenind în sinteza hemoglobinei, în procesele de respiraţie celulară, în troficitatea epitelială etc.

Scanned with OKEN Scanner

Absorbţia, transportul, depozitarea şi utilizarea fierului sînt reglate prin mecanisme fiziologice complexe, care asigură cantitatea necesară organismului în diferite situaţii.

Cantitatea totală de fier din organism este de 5—6 grame. O alimentaţie echilibrată furnizează zilnic organismului uman 0,01—0,02 g de fier. Nevoia zilnică, obişnuită, de fier, a omului (şi deci şi absorbţia) este de 0,001—0,002 g; restul cantităţii de fier, neabsorbită, se elimină.

Absorbţia fierului se face sub formă de ioni feroşi: acest proces este favorizat de aciditatea sucului gastric sau de administrarea concomitentă a unor substanţe acide (de ex., vitamina C). În sînge, fierul circulă, legat de o α_1-globulină (siderofilina sau transferina), spre locurile de depozit (splină, ficat), unde este depus sub formă de complexe cu proteinele. Fierul „funcţional" participă la transportul şi utilizarea tisulară a oxigenului, datorită faptului că intră în constituţia hemoglobinei, mioglobinei şi a unor oxidaze: citocromi, catalaze, peroxidaze.

Cînd cantitatea de fier necesară unui organism este deficitară, se produc o serie de tulburări caracterizate, în primul rînd, prin apariţia unei anemii feriprive.

Carenţa de fier are cauze numeroase: nevoi crescute, aport insuficient, absorbţia digestivă deficitară, utilizarea insuficientă, pierderi crescute. Cauza cea mai frecventă o constituie pierderile exagerate sau prelungite de hemoglobină prin hemoragii (mari sau mici dar repetate) în cadrul unor boli cum ar fi: neoplasme digestive, ulcer gastric sau duodenal, hemoroizi, hernie transhiatală, polipoză intestinală, menometroragii etc.

Pentru tratamentul acestui tip de anemie, pe lîngă combaterea şi suprimarea cauzei, este necesară şi corectarea deficitului de fier; anemia feriprivă constituie indicaţia principală a preparatelor de fier. Suplimentarea cu fier este indicată şi în alte situaţii cum ar fi: gastrectomie totală, graviditate (în ultimul trimestru), copii în primul an de viaţă etc.

Preparatele de fier folosite în practică sînt numeroase. Efectele lor terapeutice şi reacţiile adverse depind de conţinutul în fier, de „forma" chimică (fieros sau feric; organic sau anorganic) şi de procentul de absorbţie a acestuia.

Fierul administrat bolnavilor deficitari se absoarbe în cantitate mai mare decît în mod fiziologic (de exemplu, 0,025 g faţă de 0,001 g), datorită înlăturării parţiale a mecanismului de „blocaj" duodenal. Concomitent, la aceşti bolnavi şi capacitatea de legare şi de transport a fierului este mai crescută, iar eliminarea este mult diminuată.

Fierul se administrează pe cale orală sau parenterală, sub formă de compuşi anorganici sau organici. Compuşii anorganici eliberează în organism o cantitate mai mare de fier decît cei organici care sînt, însă, mai bine toleraţi.

Scanned with OKEN Scanner

Calea orală reprezintă calea cea mai comodă de administrare a fierului datorită intervenţiei în absorbţie a mecanismului de „blocaj" duodenal.

Reacţiile adverse după administrare orală de preparate de fier constă în: dureri epigastrice, pirozis, diaree sau constipaţie (datorită fixării hidrogenului sulfurat, excitantul fiziologic al peristaltismului intestinal), colorarea în negru a gingiilor şi a scaunului.

Prezenţa unor tulburări gastrointestinale acute, a intoleranţei sau lipsa de cooperare a bolnavului (copii, bătrîni, bolnavi psihici), ca şi necesitatea unor cantităţi mari de fier, impun administrarea fierului pe cale parenterală. Această cale de administrare are dezavantajul ocolirii mecanismului fiziologic de reglare a absorbţiei fierului, creînd astfel pericolul supradozării; în acelaşi timp, şi reacţiile adverse sînt relativ mai frecvente. Astfel, după administrarea intramusculară a unor preparate de fier, pot să apară dureri la locul injecţiei, tulburări digestive, cefalee, febră, artralgii, urticarie; după administrarea intravenoasă pot să apară fenomene congestive, tuse, dispnee, dureri precordiale, greţuri, vărsături, colici intestinale, febră, colaps, tromboze la locul injecţiei.

Supradozarea fierului se manifestă clinic prin tulburări iritative şi fenomene toxice: gastroenterită acută (vărsături, diaree sanguinolentă, şoc), dispnee, leziuni hepatice, acidoză metabolică, comă. Pe lîngă măsurile terapeutice intensive şi de urgenţă, comune oricărei intoxicaţii grave (eliberarea căilor respiratorii, administrarea de oxigen, menţinerea funcţiilor vitale etc.), se impune şi administrarea de desferioxamină (Desferal), agent chelator specific al fierului.

Contraindicaţiile principale ale preparatelor de fier sînt reprezentate de hemocromatoză (hemosideroză), anemii fără carenţă de fier (de ex. anemii hemolitice).

Pentru administrarea corectă a unui preparat de fier, trebuie să se calculeze necesarul de fier al bolnavului în cauză, ţinînd seama că pentru fiecare gram de hemoglobină sub valorile normale (12—15 g la 100 ml) sînt necesare 0,25 g fier, precum şi de faptul că absorbţia maximă zilnică este, în medie, de 0,025 g (în cazul bolnavilor cu anemie feriprivă). Pentru refacerea depozitelor de fier ale organismului este necesară administrarea fierului încă 3 luni după normalizarea valorilor hemoglobinei.

Preparatele de fier pentru *administrare orală*, mai des întrebuinţate, sînt următoarele:

Fierul redus (oxid de fier redus prin hidrogen) se întrebuinţează rar, sub formă de pulberi compuse, pilule, caşete sau sirop, în doze de 0,05—0,2 g pentru o dată. Se poate administra în asociere cu acid clorhidric sau vitamină C (acid ascorbic) pentru a i se mări absorbţia. Tratamentul se începe cu doze mici, care se cresc progresiv.

Scanned with OKEN Scanner

Glutamatul feros (Glubifer), prezentat sub formă de drajeuri de 0,1 g, este, în general, bine tolerat.

Reacţii adverse: tulburări digestive (diaree, constipaţie, dureri abdominale), care uneori pot impune întreruperea tratamentului; reluarea eventuală a preparatului respectiv va fi făcută cu doze mici, care vor fi apoi progresiv crescute. După doze mari, în special la copii, pot să apară tulburări toxice importante (de ex. gastroenterite hemoragice).

Se administrează după mese, în doză de 3 drajeuri/zi, la adult, şi de 1—2 drajeuri/zi, la copil.

Un alt preparat, sub formă de sirop (**Neoanemovit**), care conţine fier gluconat, cupru şi cobalt clorat, este relativ bine tolerat. Uneori pot să apară, după administrarea acestui preparat, greţuri, diaree, constipaţie. Se administrează, la adult, cîte 2—3 linguriţe/zi, şi la copil (mai mare de 2 ani) cîte 1—2 linguriţe/zi.

Alte preparate de fier pentru administrare orală conţin fier sulfuric, fier aspartat, fumarat feros etc.

Preparatele de fier pentru *administrare parenterală* conţin fier neionizabil, care nu precipită cu proteinele.

Produsul românesc de fier pentru administrare intramusculară (**Fier polimaltozat**) este prezentat sub formă de soluţie 5% de hidroxid feric polimaltozat, în fiole de 2 ml cu 0,1 g fier trivalent (feric)/fiolă. Se absoarbe bine, dar relativ lent, după administrare intramusculară. În organism, este scindat în maltoză (care se metabolizează şi se elimină) şi hidroxid feric; din acesta, o parte din fier este depozitat sub formă de feritină (în ficat, splină, măduva hematogenă), iar o altă parte se ionizează devenind fier „funcţional". Acesta din urmă, sub formă de transferină, ajunge la locurile de formare a hemoglobinei, mioglobinei, a enzimelor care conţin fier etc.

Reacţii adverse: greţuri, colici abdominale, diaree, dureri şi pigmentaţie brună la locul injecţiei.

Se administrează intramuscular, la adult, cîte 1 fiolă la 2 zile sau cîte 2 fiole de 2 ori pe săptămînă; la copil, nu se va depăşi, într-o singură injecţie, doza de 1/4 fiolă la sugarul de 5 kg greutate şi de 1/2 fiolă, la copilul cu greutate între 5—10 kg.

În cursul tratamentului, după fiecare 5 zile se va determina valoarea hemoglobinei.

Produsul românesc de fier pentru administrare intravenoasă (**Fier zaharat**) este prezentat sub formă de soluţie 2% în fiole de 5 ml (cu 0,1 g fier trivalent pe fiolă). În organism, este scindat lent în zaharoză (care se metabolizează şi se elimină) şi hidroxid feric.

Preparatul este relativ bine tolerat. Reacţii adverse: greţuri, colici abdominale, diaree, cefalee, febră, transpiraţii, dureri şi indurаţii locale, tahicardie, dureri precordiale, cianoză, lipotimie.

Scanned with OKEN Scanner

Se administrează lent (1 ml/minut), în injecţii intravenoase, iniţial în doze mai mici, care apoi se cresc progresiv: la adult, în prima zi 1/2 fiolă; a doua zi 1 fiolă; a 3-a zi 2 fiole, apoi cîte 2 fiole de 2 ori pe săptămînă. Nu se vor administra niciodată mai mult de 3 fiole/zi. La sugar (mai mic de 3 luni), doza este de 0,005 g/kilocorp/zi, pînă la o doză totală de 0,1 g. La sugarii mai mari, doza este de 0,01 g/kilocorp/zi, doza totală fiind de 0,8 g. Pentru copiii mici, doza totală maximă este de 1,5 g, iar pentru preşcolari şi şcolari de 2 g.

Alte preparate de fier pentru administrare parenterală (Ferrum Haussmann, intramuscular şi intravenos) au acelaşi mod de prezentare şi indicaţii ca şi preparatele româneşti.

În concluzie: pentru tratamentul anemiilor feriprive se va determina şi corecta aportul insuficient de fier; se va combate cauza care le-a produs sau le întreţine şi se vor administra, în scop substitutiv, preparate de fier. Doza totală necesară de fier va fi riguros calculată, pentru a se evita producerea fenomenelor toxice (sideroze).

Pentru administrarea preparatelor de fier, se preferă calea orală; administrarea se face după mese, concomitent cu vitamina C sau cu acid clorhidric, pentru a favoriza absorbţia fierului şi eventual cu laxative (pentru prevenirea sau combaterea constipaţiei).

Administrarea parenterală este rezervată bolnavilor cu anemii feriprive severe sau la care calea orală nu este accesibilă.

VITAMINA B_{12}, EXTRACTE HEPATICE, ACID FOLIC

(vezi şi „Vitamine" şi „Hepatoprotectoare")

Ciancobalamina sau **Vitamina B_{12}** este o vitamină cu rol important în procesul de sinteză a nucleoproteinelor. Deficitul de vitamină B_{12} produce tulburări în procesul de maturare a globulelor roşii, avînd drept consecinţă apariţia anemiei megaloblastice.

Nevoia zilnică de vitamina B_{12} la om este de 1—2 micrograme. Carenţa de vitamină B_{12} apare cînd există tulburări în absorbţia ei şi niciodată în urma unei alimentaţii deficitare. Astfel de situaţii clinice sînt: tulburări gastrointestinale cronice, ileita regională, malformaţii intestinale, rezecţii întinse ale intestinului subţire, botriocefaloză şi, mai ales, anemia pernicioasă (Biermer). Anemia Biermer se datorează secreţiei insuficiente de factor intrinsec (de către mucoasa gastrică), care face imposibilă absorbţia vitaminei B_{12} din conţinutul intestinului. Fenomenele clinice determinate de carenţa de vitamină B_{12} apar atunci cînd concentraţia acesteia ajunge la mai puţin de 10% din valorile normale.

Preparatul românesc (*Vitamină B_{12}*) este prezentat în fiole de 1 000 şi 50 micrograme pe fiolă.

Scanned with OKEN Scanner

Indicația principală a administrării de vitamină B_{12} o constituie anemia pernicioasă (Biermer) și alte anemii megaloblastice datorate carenței de vitamină B_{12}.

Se administrează pe cale intramusculară, dozele variind după natura bolii. În anemia pernicioasă, doza totală de vitamină B_{12} pentru obținerea remisiunii este de aproximativ 5 000 micrograme. Pentru tratamentul de atac, se administrează 50—100 micrograme pe zi, timp de cîteva săptămîni, apoi se face un tratament de întreținere cu doze de 100—250 micrograme la 1—2 săptămîni și apoi cu 100 micrograme pe lună. Tratamentul acestor bolnavi trebuie continuat toată viața.

Extractele hepatice (*Rovitrat, Neohepar*) sînt standardizate în raport cu conținutul în vitamină B_{12}. Ele își datorează efectul terapeutic vitaminei B_{12}. Nu sînt mai avantajoase decît preparatele pure de vitamină B_{12} și, în același timp, pot produce importante reacții alergice. De aceea, utilizarea lor este tot mai limitată.

Acidul folic (vezi și „Vitamine"). Deficitul de acid folic produce anemii megaloblastice (asemănătoare celor prin deficit de vitamină B_{12}), datorate tulburării procesului de maturare a hematiilor (intervine în metabolismul nucleoproteinelor).

Nevoia zilnică a omului în acid folic este de 50 micrograme. O alimentație echilibrată furnizează 50 micrograme — 2 000 micrograme (2 mg) de acid folic/zi.

Deficitul de acid folic apare mai repede comparativ cu deficitul de vitamină B_{12}, deoarece depozitele organismului de acid folic se epuizează mai repede (în 1—3 luni). Cauzele care pot produce un deficit de acid folic sînt: carența alimentară (malnutriție și alcoolism); malabsorbția (sprue, diaree cronică, ileită regională, rezecții întinse de ileon); terapia cu medicamente antifolice, ca de exemplu antileucozice, fenitoina, pirimetamina, trimetoprim etc.; nevoi crescute (de exemplu la gravide în primul trimestru).

Acestea sînt și indicațiile principale ale administrării de acid folic. Acidul folic este contraindicat bolnavilor vîrstnici sau cu neoplazii. Este contraindicată asocierea acidului folic cu sulfamide sau cu aminopterină, substanțe care acționează ca antimetaboliți.

Reacțiile adverse sînt rare și constă, în general, din manifestări alergice.

Preparatul românesc (*Acid folic*) este prezentat sub formă de drajeuri, conținînd 0,005 g acid folic. Se administrează în doză de 0,010—0,020 g/zi (2—4 drajeuri).

Acidul folinic (Leucovorin) este un antagonist al medicamentelor antiacid folic, prezentat în fiole cu 0,003 g substanță activă. Este indicat la bolnavii tratați cu medicamente antagoniste acidului folic (de

Scanned with OKEN Scanner

exemplu, Methotrexat). Se administrează pe cale intramusculară în doză de 1—2 fiole/zi.

*

În concluzie: acidul folic şi vitamina B_{12} se administrează numai în tratamentul anemiei megaloblastice, produsă prin deficit în aceste substanţe. Doza şi durata tratamentului vor fi individualizate după felul bolii.

Tratamentul anemiilor, în general, trebuie să fie complex şi diferenţiat după felul şi intensitatea lor şi după cauzele care le-au produs. El va fi: cauzal, patogenic, simptomatic şi substitutiv (cu fier, vitamină B_{12}, acid folic).

În cazul anemiilor deosebit de grave, pe lîngă măsurile terapeutice de mai sus, este necesar, uneori, un aport de sînge sub formă de transfuzii.

MEDICAŢIA HEMOSTATICĂ ŞI COAGULANTĂ

Prin hemostază se înţelege oprirea unei hemoragii. Hemostaza poate fi spontană sau terapeutică (chirurgicală, medicamentoasă). Hemostaza spontană trece prin mai multe stadii: un *stadiu iniţial*, vascular (vasoconstricţie), apoi un *stadiu endoteliotrombocitar* (se formează cheagul de trombocite) şi un *stadiu final* (coagularea sîngelui).

Tulburările de hemostază, întîlnite în practica clinică, au etiologie şi patogenie diferite şi complexe. Cunoaşterea etiopatogeniei este necesară pentru a se putea aplica o terapie specifică.

Tulburările de hemostază se datorează unor deficite ale acelor trei categorii de factori ai hemostazei: *factori plasmatici* (lipsa sau insuficienţa unor factori plasmatici ai coagulării); *factori trombocitari* (scăderea numărului sau modificarea calităţii trombocitelor); *factori vasculari* (fragilitate vasculară). Astfel de situaţii clinice sînt întîlnite în următoarele împrejurări: unele boli ereditare (hemofilie, afibrinogenemie), trombocitopenie, insuficienţă hepatică, deficite de vitamină K, terapie anticoagulantă, deficienţe ale hemostazei vasculare, azotemie, sindroame fibrinolitice (primare sau secundare), traumatisme, intervenţii chirurgicale etc.

În practică, aplicarea unei terapii hemostatice poate fi făcută în scop profilactic (înaintea unor intervenţii chirurgicale sau stomatologice, la bolnavii cu tulburări de hemostază) sau în scop terapeutic (la bolnavii cu hemoragii produse).

Hemostaza terapeutică poate fi realizată prin metode chirurgicale sau prin utilizarea unor derivate de sînge sau substanţe medicamentoase

Scanned with OKEN Scanner

cu acţiune hemostatică. Derivatele de sînge cu acţiune hemostatică acţionează prin conţinutul în factori ai coagulării, constituind o terapie de substituţie. Substanţele medicamentoase, folosite în scop hemostatic, au locuri şi mecanisme diferite de acţiune, unele intervenind asupra primului stadiu al hemostazei (vascular), iar altele asupra procesului de coagulare.

DERIVATE DE SÎNGE CU ACŢIUNE HEMOSTATICĂ

Sîngele integral proaspăt şi plasma integrală proaspătă (de maximum 6 ore) conţin toţi factorii coagulării nemodificaţi, fiind utile pentru combaterea sindroamelor hemoragice datorite unor deficite de factori plasmatici sau trombocitari. Cantitatea de administrat se stabileşte în funcţie de gradul deficienţei, de intensitatea hemoragiei şi de starea clinică a bolnavului. Se administrează cu prudenţă, respectînd riguros măsurile de precauţie şi de asepsie.

Plasma antihemofilică liofilizată este folosită pentru tratamentul hemofiliei de tip A şi B. Cantitatea se stabileşte în funcţie de felul bolii, de starea clinică a bolnavului şi de intensitatea hemoragiei. Se administrează în perfuzie intravenoasă, după solubilizare extemporanee.

Globulina antihemofilică A şi factorul VIII concentrat, crioprecipitat, sînt indicate pentru profilaxia şi tratamentul hemoragiilor la bolnavii cu hemofilie A. Doza se stabileşte după greutatea corporală, gradul deficienţei în factor VIII (antihemofilic A), intensitatea hemoragiei şi starea clinică a bolnavului.

Fibrinogenul liofilizat acţionează ca substituent al deficitului de fibrinogen, consecinţă a unei produceri insuficiente (hipo- sau afibrinogenemii, sarcină) sau a unei distrugeri marcate (sindroame fibrinolitice primare sau secundare).

Produsul românesc (*Fibrinogen uman injectabil*) este prezentat în flacoane, care conţin 1 g fibrinogen; se solubilizează extemporaneu în 100 ml apă bidistilată, apirogenă şi se administrează în perfuzie venoasă lentă. Doza zilnică este de 1—8 g, după gradul deficienţei.

Masa trombocitară este o suspensie de trombocite în flacoane, eficientă în primele 3—6 ore de la preparare. Se administrează în perfuzie intravenoasă pentru tratamentul sindroamelor hemoragice ale bolnavilor cu trombocitopenie sau trombastenie. Cantitatea de administrat se stabileşte în funcţie de gradul deficienţei şi de intensitatea hemoragiei.

Trombina uscată acţionează ca un hemostatic general, la bolnavii cu stări de hipocoagulabilitate, favorizînd transformarea fibrinogenului în fibrină. Este indicată în diferite sindroame hemoragipare.

Produsul românesc (*Trombină umană injectabilă*) este prezentat în flacoane care conţin între 15—25 mg substanţă uscată; se solubilizează

Scanned with OKEN Scanner

extemporaneu în ser fiziologic steril şi se administrează în injecţii strict subcutanate. Este contraindicată bolnavilor cu stări de hipercoagulabilitate (de exemplu, tromboze vasculare). Este strict interzisă administrarea intravenoasă, deoarece produce coagulare intravasculară (tromboză), urmată la scurt timp de moarte.

Trombina pentru aplicaţii locale se foloseşte în următoarele cazuri: plăgi sîngerînde, hemoragii la locul intervenţiilor chirurgicale, extracţii dentare. În administrarea orală, se utilizează în hemoragii gastrointestinale, iar în aerosoli în hemoptizii, amigdalectomii, epistaxis.

Produsul românesc (*Trombină uscată sterilă*) este prezentat în flacoane, care conţin 2 g substanţă uscată.

Doza variază după felul hemoragiei. De exemplu, în hemoragia gastrointestinală, doza este de 2—4 flacoane/zi (administrată după neutralizarea acidităţii gastrice). Pulberea de trombină se foloseşte ca atare sau solubilizată extemporaneu (cu 5—10 ml ser fiziologic pentru un flacon).

Fibrina se utilizează sub formă de pulbere, bureţi sau pelicule. Produsele româneşti de fibrină (*Burete de fibrină, Pelicule de fibrină, Pulbere de fibrină* se aplică ca hemostatic local pe plăgi sîngerînde (traumatice sau după intervenţii chirurgicale).

Buretele gelatinos (*Gelaspon*) neantigenic, cu capacitate de absorbţie, se aplică local în scop hemostatic pe suprafeţe sîngerînde (traumatice sau după intervenţii chirurgicale), uscat sau umectat cu ser fiziologic sau îmbibat într-o soluţie de trombină.

SUBSTANŢE MEDICAMENTOASE CU ACŢIUNE HEMOSTATICĂ ŞI COAGULANTĂ

Aceste substanţe acţionează în primele stadii ale hemostazei sau asupra diferitelor etape ale procesului de coagulare.

Adrenalina, sub formă de soluţie 0,5%, are acţiune vasoconstrictoare locală, fiind folosită, uneori, în stomatologie şi în otorinolaringologie.

Adrenocromsemicarbazona (*Adrenostazin*), un produs de oxidare al adrenalinei, este prezentat sub formă de soluţie apoasă injectabilă, în fiole de 5 ml, conţinînd 0,0015 g şi fiole de 10 ml, conţinînd 0,05 g.

Are acţiune hemostatică prin mecanism vasoconstrictor, în special capilar; scade timpul de sîngerare (prelungit patologic), fără a influenţa procesul de coagulare, tensiunea arterială sau pulsul.

Este folosit în scop profilactic înaintea unor intervenţii chirurgicale (urologice, otorinolaringologice etc.) şi terapeutic în diferite sindroame hemoragice: capilare (purpură, sindroame capilarotoxice din unele intoxicaţii), hemoptizii, hemoragii digestive.

Scanned with OKEN Scanner

Se administrează, la adult, în doză de 1—2 fiole de 0,0015 g/zi sau în perfuzie intravenoasă cîte 1 fiolă de 0,05 g în soluţie glucozată sau salină izotonă de 1—2 ori/zi.

Hemocoagulaza (*Venostat*), obţinută din veninul unor şerpi, este un preparat cu acţiune hemostatică generală şi locală, prezentat în fiole cu 1 U. hemocoagulază/ml. Aceasta stimulează activitatea trombocitelor şi are acţiune asemănătoare trombinei, activînd transformarea fibrinogenului în fibrină. Efectul substanţei durează aproximativ 12—24 de ore.

Este indicat ca medicament cu acţiune profilactică şi curativă în: intervenţii chirurgicale (digestive, toracice, ginecologice, oftalmologice, stomatologice, otorinolaringologice), hemoptizii, hematemeză, hematurie.

Se administrează, la adult, în doză de 1—2 fiole a 1 ml/zi, iar la copii cîte 0,3—0,5 ml/zi, pe cale subcutanată sau intravenoasă.

În cazuri urgente, se administrează o fiolă subcutanat şi imediat o fiolă intravenos.

Etamsilatul (Dicynone), prezentat în fiole cu 0,250 g soluţie injectabilă, este un hemostatic cu acţiune directă pe endoteliul vascular şi cu acţiune de favorizare a procesului coagulării.

Este indicat pentru profilaxia sau tratamentul sindroamelor hemoragice capilare (de ex. angiopatii), epistaxisului, hemoragiilor digestive postoperatorii etc.

Preparatul este bine tolerat.

Se administrează la adult profilactic cîte 1—2 fiole intramuscular sau intravenos, inaintea intervenţiilor chirurgicale şi în scop curativ cîte 1—2 fiole o dată (intramuscular sau intravenos), urmate de cîte 1 fiolă în 4—6 ore; în continuare, se administrează cîte 2—4 fiole/zi, la intervale de timp egale, încă cîteva zile. Pentru copil, se foloseşte jumătate din doza pentru adult.

Vitaminele K (vezi şi „Vitamine") au acţiune antihemoragică datorită intervenţiei în sinteza hepatică a protrombinei şi a altor factori ai coagulării (proconvertina).

Deficitul de vitamina K, manifestat clinic printr-un sindrom hemoragic cu hipoprotrombinemie, poate să apară în diferite situaţii: tratamente cu substanţe anticoagulante de tip cumarinic, tratamente perorale prelungite cu antibiotice cu spectru larg sau cu salicilaţi, ictere obstructive, la nou-născuţi.

Reacţiile adverse după administrarea de vitamina K constau din: hiperbilirubinemie (la nou-născuţi, mai ales la prematuri), accentuarea hipoprotrombinemiei (la bolnavii cu insuficienţă hepatică avansată), hemoliză (la bolnavii cu deficit genetic enzimatic de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază).

Pentru efectul antihemoragic, vitamina K are următoarele indicaţii: hemoragii la bolnavii cu hipoprotrombinemie congenitală sau după tra-

Scanned with OKEN Scanner

tamente cu anticoagulante cumarinice, insuficiență hepatică, tulburări de resorbție a vitaminei K (de ex. icter obstructiv, tratamente cu antibiotice cu spectru larg sau cu salicilați).

Este asociată și în tratamentul altor sindroame hemoragice la bolnavi cu hipoprotrombinemie sau deficit de vitamină K.

Menadiona sau **vitamina antihemoragică** este vitamina K de sinteză. Produsul românesc (*Vitamina* K_3) este prezentat sub formă de fiole de 1 ml, care conțin o soluție apoasă injectabilă. Se administrează intramuscular: 1—3 fiole/zi la adult; 1—2 fiole/zi la copil; 1 fiolă/zi la sugari. La copii, se administrează pe perioade de timp limitate (3 zile).

Fitomenadiona sau *vitamina* K_1 este vitamina K naturală.

Produsul românesc (*Fitomenadion*) este prezentat sub formă de fiole de 1 ml, conținînd 0,010 g vitamină K_1/fiolă. Se administrează pe cale intravenoasă în injecții lente, cîte $^1/_2$—1 fiolă pe zi, doză care, în cazul unor situații urgente (de ex. supradozare de anticoagulante cumarinice), poate fi crescută pînă la 10 fiole/zi (în funcție de timpul de protrombină).

Sulfatul de protamină este un polipeptid antagonist al heparinei (vezi „Anticoagulante"). Acțiunea lui se datorează neutralizării sarcinilor electronegative din molecula heparinei.

Produsul este prezentat (Protamin-sulfat) sub formă de fiole de 5 ml cu soluție apoasă 1% (0,05 g/fiolă) sau soluția 5% (0,25 g/fiolă).

Indicații: hemoragii produse prin supradozarea heparinei.

Se administrează pe cale intramusculară sau intravenoasă (în injecții lente) în doză de 0,05—0,25 g/zi, în funcție de intensitatea hemoragiei, de excesul de heparină și de particularitățile clinice ale bolnavului.

*

Substanțele hemostatice și coagulante (medicamentoase sau derivate de sînge) se folosesc atît profilactic, cît și curativ.

Produsele farmaceutice, derivate de sînge, trebuie folosite cu indicații stricte, în raport cu importanța hemoragiei și a cauzelor care o produc, ținînd seama de pericolul transmiterii hepatitei virale.

Celelalte substanțe medicamentoase se folosesc în funcție de acțiunea lor, fie ca tratament specific (de ex. vitamina K în caz de deficit al acestei vitamine; sulfat de protamină în supradozarea heparinei), fie ca adjuvante în cadrul unui tratament complex al sindroamelor hemoragice.

Efectul terapeutic al acestor substanțe se traduce clinic prin diminuarea sau oprirea hemoragiei și prin menținerea tensiunii arteriale și a pulsului în limite acceptabile.

În tratamentul sindroamelor hemoragice, pe lîngă folosirea substanțelor hemostatice și coagulante, se impune deseori un tratament cauzal, patogenic, simptomatic sau chirurgical.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAȚIA ANTICOAGULANTĂ

Starea fiziologică de fluiditate a sîngelui este rezultatul unui echilibru între procesul de coagulare și de fibrinoliză, procese care, la rîndul lor, sînt controlate de factori inhibitori sau activatori.

În unele situații clinice, există o creștere patologică a procesului de coagulare cu apariția de tromboze, accidente uneori deosebit de grave.

Creșterea patologică a procesului de coagulare se datorează fie creșterii activității factorilor activatori ai coagulării sau scăderii activității factorilor inhibitori, fie creșterii activității factorilor inhibitori ai fibrinolizei sau scăderii activității factorilor activatori ai fibrinolizei.

Procesul de tromboză rezultat în urma unei hipercoagulabilități patologice este determinat, în principiu, de trei factori „trombogeni"; vascular, sanguin și hemodinamic.

Factorul vascular este reprezentat de alterări ale endoteliului vascular; *factorul sanguin* — de elemente celulare (trombocite, eritrocite) și plasmatice (factorii coagulării); *factorul hemodinamic* este reprezentat de staza sanguină (cu creșterea hematocritului și a vîscozității sanguine).

În practica clinică, se impune nu numai stabilirea unui echilibru între procesul de coagulare și de liză, dar chiar o depășire a acestui echilibru în sensul obținerii unei stări de hipocoagulabilitate protectoare pentru bolnav (pentru prevenirea formării sau extinderii trombozei).

Medicamentele anticoagulante sînt substanțe medicamentoase (naturale, vegetale, de sinteză), care acționează pe diferiți factori și etape ale coagulării. În general, ele se adresează dezechilibrului factorilor plasmatici ai coagulării. Ceilalți factori trombogeni trebuie tratați în același timp, medicația anticoagulantă încadrîndu-se, astfel, într-un tratament complex (etiopatogenic și simptomatic).

Anticoagulantele folosite „in vitro". Citratul de sodiu, oxalatul de sodiu, florura de sodiu și *edetamina* (EDTA) sînt săruri fixatoare de calciu, folosite la recoltarea sîngelui necesar pentru efectuarea unor analize de laborator pe sînge necoagulat. Blocarea calciului împiedică formarea tromboplastinei și, în consecință, coagularea sîngelui, pentru o anumită perioadă de timp.

În același scop (păstrarea pentru un timp a sîngelui fără a se coagula), se folosesc seringi sau recipiente a căror suprafață interioară este siliconată; suprafața netedă creată de acoperirea cu acești polimeri (siliconi) împiedică coagularea sîngelui în recipientele respective, o anumită perioadă de timp.

HEPARINA ȘI HEPARINOIZII

Heparina este un polizaharid aminat și sulfatat, răspîndit în multe țesuturi animale. În organismul omului, se află depozitată în granulele

Scanned with OKEN Scanner

bazofile ale mastocitelor, găsindu-se în concentraţii mai mari în plămîni, ficat, rinichi, splină şi vasele mici. În sîngele circulant, există în mod normal o concentraţie de 0,01—9 micrograme heparină la 100 ml. Heparina creşte mult în cursul şocului anafilactic şi la bolnavii cu leucoză.

Heparina are o acţiune anticoagulantă importantă, care se manifestă doar în prezenţa unei proteine plasmatice (cofactor). Mecanismul acţiunii anticoagulante este complex şi se datoreşte sarcinilor electronegative puternice ale moleculei de heparină, care inactivează unele proteine enzimatice ale procesului de coagulare. Efectul anticoagulant este consecinţa acţiunii pe mai multe etape ale coagulării. Astfel, heparina împiedică formarea tromboplastinei, împiedică transformarea protrombinei în trombină, dar mai ales împiedică acţiunea trombinei, care în ultimă analiză este principalul factor plasmatic responsabil de hipercoagulare. În acelaşi timp, are acţiune asupra procesului fibrinolitic şi trombolitic. Aceste proprietăţi fac din heparină un anticoagulant de elecţie, cu acţiune paliativă imediată, dar şi cu efecte curative (prin acţiunea pe factori trombogeni şi pe tromboliză). Pe lîngă acţiunea anticoagulantă, heparina are şi o acţiune lipidodispersantă (de „clarificare a plasmei") şi o acţiune pe metabolismul lipidic.

Heparina este distrusă de sucurile digestive, motiv pentru care nu poate fi administrată pe cale orală. După administrarea intramusculară sau subcutanată se absoarbe încet şi variabil. În acelaşi timp, poate favoriza producerea unor hematoame la locul injecţiilor pe aceste căi. Pe cale intravenoasă, este bine tolerată. Efectul apare la aproximativ 10 minute de la administrare şi dispare după 2—6 ore (după doză). Se administrează fie în perfuzii intravenoase continue, fie în injecţii intravenoase, la 4—6 ore.

În organism, heparina este inactivată prin depolimerizare (proces favorizat de heparinază) în ficat şi este eliminată sub formă de produşi inactivi sau parţial activi prin urină. Heparina nu este toxică, fiind deci un anticoagulant „fiziologic".

Reacţiile adverse, mai importante, sînt apariţia de hemoragii, ca urmare a unei supradozări sau a unei administrări la bolnavi cu afecţiuni hemoragipare. Hemoragiile astfel apărute se combat prin întreruperea tratamentului cu heparină (cel puţin pentru un timp) şi prin administrarea de doze corespunzătoare de sulfat de protamină (Protaminsulfat) (vezi şi „Substanţe cu acţiune hemostatică şi coagulantă"). Alte reacţii adverse constau în manifestări alergice (erupţii, bronhospasm, colaps, diaree).

Produsul românesc (*Heparină*) este prezentat sub formă de fiole de 1 ml, care conţin o soluţie apoasă injectabilă de heparină sodică (5 000 U.I./ml). Un alt preparat, conţinînd heparinat de calciu (Calciparine) este prezentat sub formă de fiole de 1 ml (cu 25 000 U.I. heparinat de

Scanned with OKEN Scanner

calciu/fiolă). Acest preparat are avantajul administrării subcutanate fără riscul unor extravazări sanguine locale.

Heparina este indicată pentru profilaxia accidentelor tromboembolice (de exemplu, tromboza venelor profunde sau embolii pulmonare) și după intervenții chirurgicale. În aceste cazuri, este recomandată administrarea de doze mici de heparinat de calciu, pe cale subcutanată, la 12 ore, începînd cu 2 ore înaintea intervenției chirurgicale și continuînd încă 7—10 zile. Heparina este, de asemenea, indicată pentru prevenirea sau diminuarea procesului de coagulare diseminată intravasculară la bolnavii cu șoc endotoxinic sau cu alte afecțiuni în care există acest risc. În acest caz, se administrează 20 000—30 000 U.I./zi, pe cale intravenoasă.

În scop curativ, heparina este indicată pentru tratamentul trombozelor venoase sau arteriale și al accidentelor tromboembolice (de ex. *post-partum*, postoperator, infarct miocardic). În aceste cazuri, se administrează doze de 25 000—30 000 U.I./zi intravenos (în injecții la 4—6 ore sau mai bine în perfuzie).

Doza de heparină trebuie stabilită individual (controlat) în funcție de boală, de stadiul ei evolutiv și de bolnav, pentru a se obține o stare de hipocoagulabilitate eficientă și pentru a se evita supradozarea.

Contraindicații: sindroame hemoragice (vasculopatii, coagulopatii, trombopatii), boală ulceroasă, endocardită, insuficiență renală și hepatică gravă.

În general, heparinoterapia se efectuează în mediu spitalicesc, necesitînd supraveghere continuă, clinică și de laborator.

Eficiența heparinoterapiei și controlul dozării ei se fac prin determinarea timpului de coagulare: înaintea administrării primei doze, la 3 ore după aceasta, apoi zilnic (cîteva zile) și apoi mai spațiat (la 3—4 zile).

Folosirea heparinei, anticoagulant de elecție, necesită deci supraveghere atentă pentru menținerea unei heparinemii suficiente și permanente (evitarea subdozării) și pentru evitarea unor concentrații mari, inutile și dăunătoare (evitarea supradozării).

Heparinoizii de sinteză sînt mucopolizaharide sintetice cu structură și acțiune asemănătoare heparinei, folosiți ca anticoagulante de suprafață.

Preparatul românesc (*Lasonil*) conține heparinoid de sinteză corespunzător la 5 000 U.I. de heparină și hialuronidază. Este indicat în tratamentul tromboflebitelor superficiale, al sindroamelor varicoase, al hematoamelor și al echimozelor (de ex. posttraumatice). Se administrează local, ca unguent, în strat subțire, de 2—3 ori/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Anumiţi derivaţi sintetici de 4-oxicumarină sau 1-3-indandionă împiedică competitiv acţiunea fiziologică a vitaminei K, inhibînd sinteza hepatică a factorilor complexului protrombinic. Factorii complexului protrombinic nu au rol direct în etiopatogenia trombozelor. Utilizarea acestor substanţe se bazează pe faptul că producerea unui deficit al unor factori ai coagulării (netrombogeni) compensează hiperactivitatea altora, care reprezintă cauza reală a hipercoagulabilităţii. Au deci o acţiune paliativă şi nu curativă. Efectul acestor substanţe se determină prin aprecierea timpului şi concentraţiei de protrombină. Pentru ca tratamentul cu aceste anticoagulante să fie eficient, concentraţia protrombinei trebuie să scadă în sînge la mai puţin de 25% din normal. Chiar la această „zonă terapeutică" nu este total exclus riscul hipercoagulabilităţii.

Acenocumarolul (*Trombostop*) este un anticoagulant de sinteză, derivat de 4-oxicumarină, care împiedică sinteza protrombinei şi mai ales a proconvertinei.

Se absoarbe bine după administrare orală, acumulîndu-se în ficat, unde îşi exercită acţiunea şi unde este inactivat. Se elimină pe cale renală. Ritmul şi viteza de inactivare şi eliminare sînt diferite de la bolnav la bolnav, fiind mai scăzute la cei cu insuficienţă hepatică sau renală.

Administrarea concomitentă a altor medicamente îi influenţează de asemenea metabolismul şi eliminarea. Astfel, administrarea de barbiturice, ca de exemplu fenobarbitalul, îi scade efectul anticoagulant, prin favorizarea metabolizării mai rapide. Întreruperea administrării barbituricelor la bolnavii aflaţi în tratament cu această substanţă (care concomitent luau şi barbiturice) poate favoriza apariţia de fenomene hemoragice, deoarece concentraţiile atinse cu aceeaşi doză sînt mai mari şi mai prelungite, întrucît metabolizarea nu mai este aşa rapidă.

Administrarea concomitentă de fenilbutazonă, care competiţionează pentru legarea cu proteinele plasmatice, îi creşte concentraţia activă în sînge (risc de supradozare).

Efectul anticoagulant apare după o perioadă de latenţă de 1—2 zile, timp necesar consumului factorilor complexului protrombinic aflaţi în circulaţie. El persistă încă aproximativ 2 zile după întreruperea tratamentului, timp necesar resintezei hepatice a factorilor complexului protrombinic.

Reacţiile adverse mai importante sînt reprezentate de fenomenele hemoragice. Acestea, în general, cedează la diminuarea dozei sau la întreruperea tratamentului. În caz contrar, se administrează intravenos vitamină K_1 (Fitomenadion), iar în cazuri grave se fac transfuzii cu

Scanned with OKEN Scanner

sînge proaspăt sau cu plasmă proaspătă. Alte reacţii adverse mai rare: ulceraţii ale mucoasei bucale, reacţii alergice.

Indicaţii: tromboze arteriale sau venoase, accidente tromboembolice (în continuarea tratamentului început cu heparină, pentru prevenirea unor noi accidente).

Profilactic, se administrează la bolnavii cu fibrilaţie atrială sau postoperator.

Contraindicaţii: diateze hemoragice, sindroame hemoragipare, boală ulceroasă, hipertensiune arterială, endocardită, insuficienţă hepatică şi renală gravă, graviditate, nou-născuţi.

Produsul românesc (*Trombostop*) este prezentat sub formă de comprimate de 0,002 g.

Doza, la adult, este de 0,016—0,018 g/zi (8—9 comprimate), în prima zi de tratament, apoi 0,008—0,016 g/zi (4—8 comprimate), în cea de a 2-a zi; în continuare, doza de întreţinere este de 0,002—0,008 g/zi (1—4 comprimate).

Controlul eficienţei ca şi al riscului terapeutic se face prin determinarea concentraţiei (şi a timpului) de protrombină. Concentraţia protrombinei reflectă acţiunea dozei administrate cu aproximativ două zile înainte. Concentraţia de protrombină trebuie determinată înaintea începerii tratamentului, apoi zilnic, iar după stabilirea dozei zilnice de întreţinere, la 2—3 zile.

*

În concluzie, tratamentul anticoagulant, absolut necesar şi cu efecte favorabile în unele situaţii clinice deosebit de grave, trebuie să se bazeze în primul rînd pe utilizarea heparinei (anticoagulant „fiziologic" cu efect paliativ, dar şi curativ) şi doar în continuare pe folosirea antivitaminelor K (Trombostop).

Este foarte important să se facă, cît mai mult posibil, profilaxia accidentelor tromboembolice (bolnavi vîrstnici, spitalizaţi, postoperator, *post-partum* etc.), deoarece odată produse, aceste accidente sînt deosebit de grave.

În conducerea tratamentului anticoagulant, trebuie să se aibă în vedere stabilirea diferenţiată şi individualizată a dozelor şi supravegherea continuă, clinică şi de laborator, a bolnavului.

MEDICAŢIA SUBSTITUTIVĂ A MASEI SANGUINE CIRCULANTE

În unele stări patologice ale organismului, în care există o pierdere de masă sanguină circulantă sau de plasmă (de ex. hemoragii, trauma-

Scanned with OKEN Scanner

tisme, intervenţii chirurgicale, arsuri) sau o pierdere de lichide (vărsături incoercibile, diaree severă, transpiraţii excesive), se produce o scădere a volemiei şi a tensiunii arteriale, deseori cu stare de şoc.

În aceste cazuri, se impune ca primă măsură terapeutică, de mare importanţă şi urgenţă, umplerea patului vascular şi restabilirea masei sanguine circulante sau a echilibrului hidric al organismului.

În acest scop, se întrebuinţează:

Sîngele (proaspăt sau conservat), **plasma** (nativă, defibrinată, liofilizată), sub formă de transfuzii, se folosesc la bolnavii la care scăderea volemiei a fost produsă de pierderi importante de sînge sau de plasmă.

În utilizarea sîngelui şi a plasmei native, se va ţine seama de: oportunitatea administrării, cantitatea necesară, compatibilitatea lor, riscul transmiterii unei hepatite virale.

Albumina umană (5%) se foloseşte la bolnavii hipovolemici cu hipoproteinemie.

În situaţii urgente, în lipsa sîngelui sau a derivatelor de sînge sau cînd scăderea volemiei se datorează pierderii excesive de lichide (vărsături, diaree) sau cînd pierderile sanguine sau de plasmă sînt moderate, se folosesc substituenţi artificiali, sub formă de soluţii cristaloide sau coloidale.

Soluţii cristaloide. Soluţia izotonică de glucoză (5%) sau de **clorură de sodiu** (0,9%) sînt folosite în special la bolnavii cu deshidratări izotonice (pierderi de lichide prin vărsături şi prin diaree), pentru refacerea lichidului extracelular.

Alte soluţii fiziologice sau echilibrate, cum ar fi **soluţia Ringer**, conţin electroliţi în concentraţii aproximativ asemănătoare celor plasmatice, constituind un mijloc de refacere a echilibrului hidroelectrolitic.

La nevoie, aceste soluţii pot fi folosite pentru umplerea urgentă a patului vascular, pînă cînd sînt disponibile soluţii coloidale sau sînge. Efectul lor în aceste situaţii este însă de scurtă durată, datorită eliminării rapide.

Cantitatea care trebuie administrată se stabileşte pe date clinice şi de laborator: volumul pierderilor, gradul deshidratării, diureză, hematocrit, proteinemie, presiune venoasă centrală etc.

Întotdeauna trebuie să se ţină seama de pericolul supraîncărcării hemodinamice, cu consecinţe uneori grave (hiperhidratare, edem pulmonar acut, edem cerebral), în special la bolnavii cardiaci sau la oligoanurici.

Soluţii coloidale. Acestea sînt folosite pentru combaterea volemiei în locul sîngelui sau al plasmei, cînd acestea nu sînt disponibile sau nu sînt imperios necesare. Pentru a fi întrebuinţate în terapie, soluţiile coloidale trebuie să îndeplinească următoarele condiţii: să fie netoxice, neantigenice, nealergizante şi apirogene; să nu producă hemoliză; să aibă

Scanned with OKEN Scanner

o presiune osmotică asemănătoare plasmei; să se menţină în circulaţie timp suficient; să fie metabolizate şi eliminate după efectuarea acţiunii lor; să fie uşor de preparat, sterilizat şi conservat.

Derivaţi de gelatină. Soluţia sterilă de gelatină (*Marisang*) modificată şi parţial hidrolizată are acţiune hipervolemică prin creşterea presiunii coloidosmotice a plasmei. Produsul este netoxic şi neantigenic şi nu influenţează procesul de coagulare a sîngelui; este metabolizat complet în organism.

Este folosită în locul sîngelui sau al plasmei, pentru refacerea masei sanguine circulante, în caz de hipovolemie acută, determinată de pierderi de sînge (hemoragii, traumatisme, intervenţii chirurgicale). De asemenea, se mai foloseşte şi în caz de hipovolemie produsă prin pierderi de plasmă sau de lichide, în stări de şoc (traumatisme, arsuri).

Contraindicaţii: insuficienţă renală şi hepatică, procese inflamatorii acute.

Se administrează în perfuzie intravenoasă; doza se stabileşte după cantitatea de sînge, de plasmă sau de lichide pierdute. Este interzisă administrarea concomitentă de sînge sau de plasmă.

Dextranii sînt substanţe sintetice, polimeri de glucoză, cu o greutate moleculară de aproximativ 70 000 (*Dextran 70*, Macrodex sau de 40 000 (*Dextran 40*, Rheomacrodex).

Pe lîngă acţiune hipervolemică, au şi o acţiune antitrombotică şi ameliorează şi tulburările de microcirculaţie frecvente în stările patologice generatoare de hipovolemie.

Dextranii nu sînt toxici şi sînt relativ lipsiţi de antigenicitate. Se metabolizează complet în organism şi se elimină în totalitate.

Indicaţii: insuficienţa circulatorie acută hipovolemică (hemoragii, arsuri, traumatisme, şoc septic, obstetrical, dehidratări masive).

Reacţii adverse: manifestări alergice (erupţii urticariene, bronhospasm, şoc anafilactic).

Contraindicaţii: trombocitopenie importantă, insuficienţă cardiacă congestivă, edem pulmonar acut, oligo-anurie.

Se administrează în perfuzii intravenoase, cîte 1—4 flacoane pe zi, în raport cu situaţia clinică.

Dextranii sînt prezentaţi în flacoane de 500 ml, ca soluţie 6% (Dextran 70, Macrodex) şi 10% (Dextran 40, Rheomacrodex), în soluţie izotonică de clorură de sodiu şi de glucoză.

*

Preparatele farmaceutice întrebuinţate pentru refacerea volemiei şi folosite deseori ca măsuri urgente în terapia intensivă, trebuie utilizate cu discernămînt clinic şi precauţie. Sîngele, plasma şi derivatele de sînge

Scanned with OKEN Scanner

vor fi administrate în cazurile în care sînt pierderi importante de sînge sau de plasmă (de ex. hemoragii, traumatisme, intervenţii chirurgicale, arsuri). Se va ţine seama totdeauna de pericolul accidentelor de transfuzie (compatibilitate) ca şi de posibilitatea transmiterii parenterale a unei hepatite virale.

Substituenţii artificiali vor fi folosiţi în raport cu situaţia clinică (pierderi moderate de sînge sau plasmă, deshidratări izotonice sau hipertonice) şi de particularităţile clinice ale bolnavului.

Soluţiile de perfuzat trebuie să fie totdeauna sterile, transparente şi limpezi. Ele se administrează iniţial în cantităţi mari şi în ritm rapid, pentru umplerea urgentă a patului vascular şi pentru refacerea tensiunii arteriale.

În acelaşi timp, se ţine seama şi de pericolul supraîncărcării hemodinamice, care poate genera accidente grave: hiperhidratare, edem pulmonar acut, edem cerebral. Din această cauză, se vor utiliza cu prudenţă la bolnavii cu insuficienţă cardiacă congestivă, oligo-anurie, nefropatii cu filtrare glomerulară redusă.

Administrarea soluţiilor sau preparatelor cu rol de umplere a patului vascular trebuie făcută sub supraveghere continuă clinică (tensiune arterială, puls, grad de hidratare, diureză, presiune venoasă centrală) şi de laborator (hematocrit, proteinemie etc.).

FIBRINOLITICE ŞI ANTIFIBRINOLITICE

Substanţele fibrinolitice favorizează depolimerizarea fibrinei şi deci liza coagulului sanguin, datorită activării sistemului fibrinolitic sanguin şi formării unei cantităţi importante de plasmină.

Se folosesc doar în servicii specializate şi dotate cu mijloace de reanimare rapidă şi eficientă.

Streptokinaza (vezi şi „Enzime"), enzimă proteolitică, se foloseşte pentru efectul trombolitic în tratamentul foarte precoce (în primele 6—24 de ore) al trombozelor arteriale sau venoase (în special ale membrelor), precum şi al emboliei şi al infarctului pulmonar.

Incidentele şi accidentele consecutive administrării preparatelor sînt foarte frecvente şi, uneori, grave: hemoragii prin fibrinoliză excesivă, alergii, şoc anafilactic.

Urokinaza, esterază obţinută din urina umană, este foarte limitat folosită datorită dificultăţilor de preparare.

Substanţele antifibrinolitice (*Acid epsilon-aminocaproic*, Trasylol) folosite în cazuri de hiperfibrinoliză acută (primară sau secundară), sînt descrise la capitolul „Antienzime".

Scanned with OKEN Scanner

SUBSTANȚE STIMULANTE ALE LEUCOPOIEZEI

Aceste substanțe stimulează producerea leucocitelor, datorită intervenției lor în metabolismul nucleoproteinelor. Se întrebuințează în tratamentul leucopeniilor (de ex. după tratamente citostatice) și al agranulocitozei.

Astfel de substanțe sînt:

— **Acidul folic, acidul folinic** (Leucovorin) **și vitamina** B_{12} (vezi medicația antianemică);

— **Leucogen,** preparat prezentat sub formă de comprimate, conținînd 0,02 g substanță activă; se administrează în doză de 3—4 comprimate/zi la adult și de $^1/_2$—3 comprimate/zi, după vîrstă, la copil, pe perioade de timp variabile în raport cu toleranța bolnavului și cu eficiența clinică.

SUBSTANȚE INHIBITOARE ALE ERITROPOIEZEI

La bolnavii cu *policitemia vera* sau eritrocitoze este utilă, uneori, folosirea unor substanțe care inhibă producerea excesivă de eritrocite sau scad numărul eritrocitelor din circulație. Astfel de substanțe, utilizate uneori în acest scop, sînt următoarele:

Fenilhidrazina (acțiune hemolitică), **substanțe citostatice, fosforul radioactiv.**

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAŢIA APARATULUI RESPIRATOR

Medicaţia aparatului respirator cuprinde multe grupe de substanţe medicamentoase, folosite în cadrul unui complex terapeutic (medicamentos, fizioterapic, igienodietetic, chirurgical), diferenţiat şi individualizat în funcţie de boală şi bolnav.

Unele dintre aceste substanţe medicamentoase se adresează etiologiei bolii (tratament etiologic), altele mecanismelor patogenetice (tratament patogenetic), iar altele simptomelor supărătoare (tratament simptomatic).

În acest capitol, vor fi prezentate doar principalele grupe de medicamente folosite pentru tratamentul simptomatic al afecţiunilor aparatului respirator (de ex. tratamentul deprimării respiraţiei, al tusei, al expectoraţiei, al dispneei).

ANALEPTICE RESPIRATORII

Stimulantul fiziologic al centrului respirator este **bioxidul de carbon.** Acesta, în concentraţie de 2—5%, influenţează respiraţia atît pe cale directă (excitînd centrul respirator bulbar), cît şi pe cale reflexă (excitînd chemoreceptorii periferici). În concentraţie de 5% (în aerul inspirat), produce hiperpnee, cu creşterea amplitudinii mişcărilor respiratorii, în timp ce în concentraţii mai mari (de ex. 10%) are efect deprimant asupra centrului respirator.

În amestec cu oxigenul (95% oxigen şi 5% bioxid de carbon) este folosit pentru stimularea respiraţiei în cazul deprimării centrului respirator la bolnavii intoxicaţi cu barbiturice, narcotice, alcool etc.

Scanned with OKEN Scanner

Anumite substanţe medicamentoase denumite analeptice bulbare (vezi „Sistemul nervos central") sau analeptice cardiorespiratorii, stimulează direct, reflex sau pe ambele căi, centrii respirator şi vasomotor bulbar, crescînd frecvenţa şi amplitudinea mişcărilor respiratorii, frecvenţa cordului şi producînd o uşoară creştere a tensiunii arteriale. Efectul lor este evident doar la bolnavii la care centrii bulbari sînt deprimaţi prin alcool, barbiturice, narcotice etc. Eficacitatea lor terapeutică este destul de redusă, iar pentru unele chiar nulă. Pe de altă parte, după doze cu puţin mai mari decît cele terapeutice, apar efecte toxice (de ex. convulsii, aritmii cardiace), avînd deci un indice terapeutic redus. Din această cauză, în practica clinică se folosesc doar cîteva preparate.

Spiractina (Karion), prezentată sub formă de fiole de 1 ml (0,015 g/fiolă) şi de 2 ml (0,05 g/fiolă), este un analeptic respirator folosit pentru tratamentul de urgenţă al asfixiei nou-născutului (după dezobstrucţia căilor respiratorii) şi a deprimării centrului respirator după narcoză, intoxicaţii cu barbiturice, narcotice etc.

Doza, pentru adult, este de 0,05—0,1 g, administrată intramuscular sau intravenos; pentru copii, doza este de 0,004—0,015 g pe aceleaşi căi. Aceste doze pot fi repetate la nevoie, după 30 de minute.

Analepticele respiratorii vor fi folosite cu indicaţie strictă (insuficienţă respiratorie acută cu hipercapnie), cu prudenţă şi numai după dezobstrucţia eficientă a căilor respiratorii şi administrare de oxigen.

ANTITUSIVE

Tusea este un act reflex, de apărare a organismului, cu rol de a curăţi căile respiratorii de secreţii. Tusea reprezintă şi simptomul cel mai frecvent întîlnit în multe boli ale aparatului respirator, putînd fi provocată de tulburări localizate la orice nivel al tractului respirator (de la orofaringe pînă la bronhiole).

Tusea poate fi produsă şi de afecţiuni extrarespiratorii (de ex. insuficienţa cardiacă, stenoza mitrală, iritaţia frenică).

Tratamentul eficient al tusei constă din tratamentul bolii de bază (tratament etiologic), din tratamentul factorilor care o întreţin (de ex. bronhospasm, secreţii vîscoase, aderente) şi din îndepărtarea unor factori iritanţi (de ex. fumul, atmosfera viciată, alergene).

Cînd tusea este dăunătoare organismului (creşte iritaţia traheobronşică, împiedică odihna, favorizează hemoptizia), iar tratamentul etiologic sau patogenic nu o ameliorează este necesară o „calmare" a tusei cu substanţe care acţionează la unul din nivelurile arcului reflex al tusei.

Scanned with OKEN Scanner

Majoritatea substanţelor care calmează tusea acţionează asupra centrului bulbar al tusei, pe care-l deprimă electiv, făcîndu-l astfel mai puţin sensibil la stimuli periferici.

Alcaloizii din opiu (sub formă de pulbere de opiu) şi **morfina** (vezi „Deprimantele sistemului nervos central"), deşi sînt deprimante puternice ale centrului tusei, nu sînt folosite pentru acest efect decît în mod cu totul limitat, datorită efectelor nedorite multiple şi importante. Se folosesc doar atunci cînd, pe lîngă acţiunea antitusivă, se urmăreşte şi un efect analgetic şi sedativ puternic (de ex. neoplasm pulmonar, pneumotorax, fracturi costale).

Codeina, alcaloid din opiu, este un bun calmant al tusei; spre deosebire de morfină, nu produce eufomanie, nu deprimă motilitatea cililor mucoasei respiratorii şi deprimă mult mai puţin centrul respirator.

Reacţii adverse: retenţie de urină, creşterea excitabilităţii nervoase, constipaţie.

Indicaţii: tuse uscată, iritativă, spasmodică, din cursul diferitelor boli (de ex. afecţiuni pleurale, bronşite acute, afecţiuni cardiace, tuberculoză pulmonară etc.).

Contraindicaţii: insuficienţă renală (pericol de convulsii datorită acumulării), insuficienţă cardiacă gravă, constipaţie cronică, afecţiuni respiratorii în care expectoraţia este utilă.

Preparatul românesc (*Codenal*) este prezentat sub formă de comprimate, care conţin codeină (0,0155 g) + fenobarbital (0,0085 g). Un preparat cu acţiune prelungită (Codenal-retard) conţine codeină fosforică (0,06 g) + fenobarbital (0,02 g)/comprimat.

Doza, la adult, este de 1 comprimat de 3 ori/zi, iar la copil (mai mare de 3 ani) de 1/4—2 comprimate/zi. Preparatul cu acţiune prelungită se administrează doar la adult cîte 1 comprimat seara sau 1 comprimat la 12 ore.

Dionina, alcaloid semisintetic din opiu, are o acţiune asemănătoare codeinei, fără a avea efect constipant. Se administrează, la adult, pe cale orală sub formă de pulbere sau în soluţie cîte 0,01—0,04 g de 3—4 ori pe zi, des asociată cu codeina (în părţi egale).

Noscapina este un alcaloid izochinolinic din opiu, cu acţiune antitusivă asemănătoare codeinei; în plus nu deprimă (în dozele obişnuite) centrul respirator şi are şi efect bronhodilatator (relativ slab).

Reacţii adverse: greţuri, somnolenţă, constipaţie; în doze mari, are acţiune deprimantă cardiacă şi de deprimare a centrului respirator.

Indicaţii: tusea uscată, iritativă din diferite afecţiuni respiratorii, mai ales cînd sînt însoţite de bronhospasm (de ex. bronşite acute, astm bronşic, bronhobronşiolite spastice); tuse convulsivă.

Contraindicaţii: abdomen acut, constipaţie cronică, insuficienţă renală avansată.

Scanned with OKEN Scanner

Produsul românesc (*Tusan*) este prezentat sub formă de comprimate care conţin 0,05 g (forte) şi 0,01 g (mite).

Doza, la adult, este de 0,02—0,06 g/zi iar la copil (mai mare de 5 ani) de 0,0025—0,02 g (1/4—2 comprimate a 0,01 g)/zi.

Clofedanolul are acţiune antitusivă asemănătoare codeinei, dar mai puţin importantă, mai lentă şi mai prelungită. Este folosit în tratamentul tusei uscate de diferite etiologii.

Reacţii adverse: greţuri, vărsături, ameţeli, somnolenţă sau agitaţie.

Produsul românesc (*Calmotusin*), prezentat sub formă de soluţie 5%, se administrează, pe cale orală, în doză de 20 de picături de 2—4 ori pe zi, la adult, şi în doză de 5—15 picături de 3—4 ori/zi, la copil (mai mare de 6 luni).

Alte substanţe medicamentoase cu efect antitusiv acţionează asupra receptorilor sau căilor centripete ale arcului reflex al tusei. Valoarea lor terapeutică este însă mult redusă şi de aceea utilizarea lor este practic abandonată.

Substanţele antitusive trebuie folosite cu discernămînt şi prudenţă şi numai atunci cînd este necesară calmarea tusei iritative.

SUBSTANŢE MODIFICATOARE ALE SECREŢIEI BRONŞICE

Expectoraţia reprezintă un alt simptom frecvent în bolile aparatului respirator. Sputa, rezultată din secreţiile glandelor epiteliului respirator şi din produsele de distrucţie tisulară, este modificată în multe afecţiuni respiratorii, iar cantitatea şi aspectul ei sînt adeseori deosebit de importante pentru diagnostic.

Astfel, sputa poate fi diminuată, scăzînd rezistenţa mucoasei la acţiunea factorilor nocivi; poate fi vîscoasă, aderentă şi greu de expulzat sau, dimpotrivă, foarte abundentă.

Substanţele medicamentoase care favorizează expectoraţia sînt denumite expectorante. Ele pot creşte secreţia traheobronşică (secretostimulante), să o fluidifice (secretolitice) sau pot să stimuleze motilitatea cililor mucoasei respiratorii, favorizînd astfel eliminarea secreţiilor.

SUBSTANŢE SECRETOSTIMULANTE

Aceste substanţe cresc expectoraţia prin stimularea secreţiei glandelor mucoasei respiratorii. Acţiunea lor este fie directă (datorită eliminării prin mucoasa căilor respiratorii), fie reflexă (declanşată de acţiunea iritantă gastrică).

Scanned with OKEN Scanner

Deşi aceste substanţe sînt numeroase, iar numărul preparatelor care le conţin (singure sau asociate) este şi mai mare, valoarea lor terapeutică este redusă.

Uleiurile volatile (de ex. de eucalipt), **răşinile** (de ex. balsam de tolu), *terpin hidratul*, *gaiacolul* au o foarte discretă acţiune expectorantă prin acţiune reflexă şi prin iritaţia mucoasei bronşice.

Iodura de sodiu, iodura de potasiu şi benzoatul de sodiu stimulează uşor expectoraţia prin iritaţia mucoasei bronşice, datorită eliminării lor în cantităţi mici prin secreţia bronşică.

Sărurile de amoniu (de ex. clorura de amoniu) şi **saponinele** din anumite preparate vegetale au o acţiune expectorantă redusă, prin stimularea reflexă a secreţiei bronşice, declanşată de iritaţia gastrică pe care o produc.

Aceste substanţe sînt des asociate între ele sau/şi cu antitusive şi bronhodilatatoare, în diferite preparate:

Un preparat românesc care conţine gaiacol, sub formă de sulfagaiacolat de potasiu ⊕ benzoat de sodiu + codeină şi tinctură de aconit (*Sirogal*), prezentat sub formă de sirop, este folosit pentru efectul (slab) fluidifiant, de creştere a secreţiei bronşice şi uşor sedativ al tusei, în bronşite acute şi cronice. Reacţiile adverse (inapetenţă, greţuri, dureri abdominale) sînt relativ rare.

Contraindicaţii: insuficienţă cardiacă, renală, tulburări gastrointestinale, achilie gastrică. Se administrează, la adult, în doză de 3—4 linguri/zi; la copil (mai mare de 2 ani), doza este de 1—2 linguriţe/zi.

Un produs cu aceeaşi compoziţie + efedrină (*Sirogal cu efedrină*) este indicat atunci cînd coexistă bronhospasm (astm bronşic, emfizem pulmonar), fiind contraindicat bolnavilor cu cardiopatie ischemică, tulburări de ritm cardiac, hipertensiune arterială.

Clorura de amoniu şi extractul de specii pectorale sînt asociate într-un preparat românesc (*Sirop expectorant*) care se administrează cîte 3—4 linguri/zi la adult şi 6—10 linguriţe/zi la copil (mai mare de un an). Aceleaşi ingrediente + codeina intră în compoziţia unui alt preparat (*Tablete expectorante*), prezentat sub formă de comprimate; se administrează, la adult, în doză de 2—5 comprimate/zi şi la copil (mai mare de 3 ani), în doză de $^1/_2$—1 comprimat de 2—3 ori/zi.

Un alt preparat românesc cu acţiune expectorantă (*Sirop de pătlagină*), care conţine benzoat de sodiu şi extract de pătlagină, se administrează, la adult, cîte 3—4 linguri/zi, şi la copil, cîte 4—5 linguriţe/zi.

Sub formă de soluţie pentru uz intern este prezentat un alt preparat românesc (*Tusomag*) care are o uşoară acţiune expectorantă (prin conţinutul în benzoat de sodiu) şi sedativă a tusei (prin conţinutul în codeină şi bromoform).

Scanned with OKEN Scanner

Reacţiile adverse, care apar după doze mari, constau din somnolenţă, iritaţie a mucoaselor, scăderea frecvenţei pulsului şi a amplitudinii mişcărilor respiratorii.

Este indicat ca medicaţie simptomatică în tratamentul tusei convulsive (efectul favorabil al bromoformului) şi al tusei uscate de alte etiologii.

Se administrează pe cale orală, cu puţin lapte sau ceai, în doză de 1—20 picături/zi, la adult, şi în doză de 5—15 picături/zi la copil (mai mare de 2 ani).

Glicerilgaiacolatul este un expectorant ceva mai activ decît precedentele şi are şi proprietăţi miorelaxante. Este indicat pentru tratamentul simptomatic al bolnavilor bronşitici cu expectoraţie redusă şi cu reactivări episodice ale bolii, mai ales atunci cînd coexistă o componentă bronhospastică.

Reacţiile adverse apar după doze mai mari şi constau din hipotonie musculară şi somnolenţă.

Produsul românesc (*Trecid*) este prezentat sub formă de comprimate de 0,1 g, sub formă de sirop 2% şi sub formă de soluţie 10% pentru uz intern.

Se administrează, la adult, în felul următor: cîte 3—6 comprimate/zi sau cîte 3—4 linguri de sirop/zi sau 20 de picături din soluţia pentru uz intern de 3—4 ori/zi. Siropul şi soluţia pot fi administrate şi copiilor mai mari de 5 ani, în doze care variază după vîrstă.

*

Substanţele secretostimulante au, în general, o valoare terapeutică redusă. Sînt uneori utile la bolnavii cu expectoraţie redusă, în cadrul unui tratament complex. Administrarea lor trebuie să ţină, seama, întotdeauna, de felul şi stadiul bolii, de cantitatea şi aspectul expectoraţiei şi de particularităţile clinice ale bolnavului.

SUBSTANŢE SECRETOLITICE

Aceste substanţe acţionează asupra secreţiilor traheobronşice, scăzîndu-le vîscozitatea sau fluidificîndu-le şi favorizînd astfel eliminarea lor.

Ele sînt utile cînd secreţiile sînt uscate, vîscoase, aderente şi mai ales la bolnavii cu reflex de tuse diminuat.

Vîscozitatea crescută a secreţiilor traheobronşice se datorează abundenţei de elemente fibroase mucoproteice, de mucopolizaharide acide şi de acid dezoxiribonucleic. Asupra acestor elemente îşi exercită acţiunea unele dintre substanţele secretolitice.

Scanned with OKEN Scanner

Hidratarea bolnavului (orală, eventual parenterală) şi umidificarea aerului inspirat sau a oxigenului administrat (prin sondă nazală sau prin intubaţie) sînt uneori măsuri suficiente pentru evitarea uscării secreţiilor bronşice sau chiar pentru fluidificarea sputei.

Aerosolii cu soluţie izotonă de clorură de sodiu (ser fiziologic) fluidifică sputa prin acţiunea umidifiantă şi favorizează astfel expectoraţia.

Enzimele proteolitice (vezi „Enzime") — *tripsina, chimotripsina* — cu acţiune mucolitică, fibrinolitică şi antiinflamatorie, se folosesc, uneori, sub formă de aerosoli, pentru fluidificarea secreţiilor bronşice aderente, vîscoase sau purulente (în acest caz numai după tratament eficient cu antibiotice).

Reacţiile adverse, frecvente şi uneori grave (bronhospasm, leziuni ale mucoasei respiratorii, hemoptizie, disfonie, reacţii alergice), limitează foarte mult întrebuinţarea în clinică a acestor enzime.

Alte enzime, ca *streptodornaza* (dezoxiribonucleaza), deşi foarte eficientă în fluidificarea sputei purulente, nu se întrebuinţează în practica clinică curentă în acest scop, deoarece pot determina reacţii adverse importante (de ex. reacţii alergice, bronhospasm etc.).

Bromhexina (Bisolvon) este un derivat de vasicină (alcaloid vegetal), prezentat sub formă de comprimate, de soluţie buvabilă, de soluţie pentru inhalaţii şi de fiole cu soluţie injectabilă.

Are o acţiune de stimulare a glandelor seromucoase de la nivelul mucoasei bronhice şi de fragmentare şi rarefiere a fibrelor mucopolizaharidelor acide din secreţiile bronhice vîscoase.

Datorită acestor acţiuni, bromhexina creşte volumul sputei, îi scade vîscozitatea şi fluidifică secreţiile, favorizînd, în consecinţă, eliminarea lor.

Bromhexina este, în general, bine tolerată local şi general, fiind indicată, ca medicaţie simptomatică, în tratamentul bolnavilor cu traheobronşită şi bronşite acute şi cronice (cu expectoraţie dificilă şi chiar cu componentă spastică), pneumoconioze, bronşiectazii.

La adult, se administrează în felul următor: în inhalaţii, cîte 2 ml de 2—3 ori/zi; pe cale orală, cîte 1 comprimat de 3 ori/zi sau cîte 4 ml soluţie de 3 ori/zi. Deoarece efectul preparatului se instalează relativ lent, durata tratamentului trebuie să fie prelungită.

În cazuri severe, se poate administra şi pe cale parenterală (intramuscular) cîte 1 fiolă de 2—3 ori/zi. La copil, se foloseşte $^1/_4$—$^1/_2$ din doza pentru adult, în funcţie de vîrstă.

Acetilcisteina (Mucosolvin) este prezentată sub formă de fiole de 2 ml, conţinînd 0,4 g substanţă.

Are proprietatea de a desface reţeaua de mucină prin ruperea punţilor disulfirate ale mucoproteinelor. În consecinţă, scade vîscozitatea

Scanned with OKEN Scanner

și consistența sputei, crescîndu-i puțin volumul și favorizîndu-i eliminarea.

Reacțiile adverse sînt însă frecvente și constau din: iritație bronșică cu bronhospasm, hipersecreție bronșică (cu pericol de inundare alveolară și asfixie), manifestări alergice.

Este folosită cu prudență doar sub formă de aerosoli (și mult mai rar în instilații traheale) la bolnavii (cu secreții bronșice vîscoase, aderente) cu afecțiuni pulmonare acute sau cronice, cu complicații după traheostomie sau după intervenții chirurgicale, cu mucoviscidoză.

Contraindicații: alergici, astm bronșic, insuficiență respiratorie severă (acută sau cronică acutizată). De asemenea, este contraindicată asocierea preparatului cu antibiotice de tipul penicilinelor, tetraciclinelor, macrolidelor, deoarece le scade foarte mult activitatea antimicrobiană.

Se administrează, la adult, sub formă de aerosoli, de 2—4 ori/zi cîte 2—5 ml din soluția 20%. Nu se vor folosi inhalatoare metalice sau din cauciuc, întrucît diminuă activitatea substanței.

Se administrează, uneori, cu indicație strictă, în instilații traheale (pe sondă sau după traheostomie) cîte 1—2 ml soluție 10% la 1—4 ore.

*

Modificarea patologică a secrețiilor bronșice reprezintă nu numai un simptom important, dar și un factor patogenic sau o complicație în multe afecțiuni respiratorii, favorizînd obstrucția bronșică și atelectazia, ventilația defectuoasă și infecția.

Îndepărtarea secrețiilor, mai ales abundente sau vîscoase, trebuie, astfel, avută întotdeauna în vedere la bolnavii cu afecțiuni respiratorii sau extrarespiratorii.

Dacă hidratarea corectă a bolnavului și umidificarea aerului inspirat (sau a oxigenului administrat) nu sînt suficiente pentru fluidificarea secrețiilor, atunci pot fi folosite substanțe secretolitice, dar cu discernămînt, ținînd seama de starea bolnavului, de aspectul secrețiilor, cît și de reacțiile adverse ale preparatelor.

Cînd secrețiile sînt foarte abundente sau amenință o obstrucție bronșică importantă, este necesară aspirarea lor mecanică, chiar prin bronhoscopie.

SUBSTANȚE BRONHODILATATOARE

Aceste substanțe, numite și „antiastmatice", sînt folosite pentru tratamentul bronhospasmului (și deci al dispneei provocate de acesta), frecvent în multe afecțiuni respiratorii sau extrarespiratorii (de ex.

Scanned with OKEN Scanner

bronşite, bronşiolite, pneumonii, astm bronşic, emfizem pulmonar, insuficienţă cardiacă dreaptă, alergii etc.).

Îngustarea lumenului bronhiilor nu este provocată numai de contracţia anormală a musculaturii bronşice, dar şi de edemul şi inflamaţia mucoasei bronşice, precum şi de retenţia de secreţii în bronhii.

SUBSTANŢE SIMPATOMIMETICE
(vezi „Sistemul nervos vegetativ")

Adrenalina, avînd efect bronhospasmolitic intens, efect vasoconstrictor şi de scădere a permeabilităţii capilare (diminuînd edemul mucoasei bronşice), ar părea foarte utilă pentru combaterea bronhospasmului, mai ales în accesul de astm bronşic. Dar, acţiunile ei farmacologice multiple şi intense (de ex. acţiunea hipertensoare, tulburările cardiovasculare, stimularea sistemului nervos central), fac să fie utilizată doar în situaţii de mare urgenţă (de ex. şocul anafilactic) şi doar pentru perioada acută. În aceste cazuri, se administrează cîte 0,25—0,5 mg ($^1/_4$—$^1/_2$ mg) o dată, subcutanat sau intramuscular. Pentru reacţia (şocul) anafilactică adrenalina reprezintă medicamentul de elecţie, obligatoriu a fi inclusă în toate trusele de urgenţă pentru reacţii adverse la medicamente.

Produsul românesc (*Adrenalină*) este prezentat sub formă de fiole de 1 ml, conţinînd soluţie injectabilă 1‰ (1 mg)/fiolă.

Efedrina are acţiune bronhodilatatoare şi vasoconstrictoare mai puţin intensă decît a adrenalinei, dar ceva mai prelungită.

Deoarece are, de asemenea, multiple acţiuni farmacologice şi reacţii adverse (cardiovasculare, excitante centrale, fenomene de tahifilaxie) este folosită din ce în ce mai puţin pentru efectul bronhodilatator.

Produsul românesc (*Efedrină*) este prezentat sub formă de comprimate de 0,05 g şi sub formă de fiole de 1 ml cu 0,01 g şi cu 0,05 g/fiolă.

Pentru efectul bronhodilatator se administrează, la adult, în doză de 1—3 comprimate/zi sau 1—2 fiole/zi (intramuscular sau subcutanat).

Alte substanţe simpatomimetice cu efect bronhodilatator mai electiv şi, în consecinţă, cu utilizare mai largă sînt următoarele:

Izoprenalina (Bronhodilatin), substanţă simpatomimetică sintetică, are un efect bronhodilatator intens, care se instalează în scurt timp, dar care durează relativ puţin.

Reacţiile adverse, mai frecvente după administrare sublinguală şi mai rare după administrare în inhalaţii (aerosoli), constau din: palpitaţii, dureri precordiale, tahicardie, ameţeli. Folosirea repetată poate duce la instalarea unei stări de rău astmatic, sau la obişnuinţă.

Scanned with OKEN Scanner

Produsul românesc (*Bronhodilatin*) pentru administrare sublinguală este prezentat sub formă de comprimate de 0,01 g şi sub formă de soluţie pentru aerosoli.

Pentru efectul bronhodilatator se administrează, la adult, cîte 1 comprimat, sublingual, eventual repetat de încă 1—2 ori, la interval de 3 ore, cel mult 3 comprimate/zi. Nu se administrează copiilor mai mici de 7 ani.

Administrarea sub formă de inhalaţii (aerosoli) este mai utilă deoarece efectul se instalează mai repede, iar reacţiile adverse sînt mai rare; doza pentru adult, pe această cale, este de 0,5—1 ml din soluţia 0,5%, doză care se poate repeta după 3 ore. Pentru ca inhalaţiile să fie eficiente, trebuie să se ţină seama de următoarele: să se execute în prealabil cîteva mişcări respiratorii ample, apoi să se inspire profund (cînd se pulverizează peroral substanţa), după care să se reţină cît este cu putinţă respiraţia, pentru a menţine astfel mai mult timp substanţa medicamentoasă în contact cu mucoasa respiratorie.

Este mai avantajoasă folosirea unor flacoane prevăzute cu inhalator-dozimetru care „livrează" cantităţi precise şi constante de substanţă în aerosoli.

Orciprenalina (Alupent) este prezentată sub formă de soluţie pentru inhalaţii (2% şi 5%), comprimate a 0,02 g şi fiole a 0,0005 g (0,5 mg). Este o amină simpatomimetică, cu structură chimică foarte apropiată de aceea a izoprenalinei, avînd un efect bronhodilatator care se instalează ceva mai lent, este puţin mai intens şi uşor mai prelungit decît al izoprenalinei. Reacţiile adverse sînt mai rare şi mai puţin intense: cefalee, tahicardie, retenţie de urină, tulburări digestive.

Orciprenalina este indicată pentru tratamentul acceselor de astm bronşic şi al bronhospasmului din alte boli pulmonare sau extrapulmonare (de ex. accidente anafilactice).

Contraindicaţii: tireotoxicoză, cardiopatie ischemică, insuficienţă cardiacă gravă.

Pentru efectul bronhodilatator, se administrează, în mod obişnuit, în inhalaţii (pulverizare orală): la adult, 5—6 pulverizări/zi şi la copil 3—4/zi, doză care poate fi crescută pînă la maximum 10—15 pulverizări/zi la adult şi 5—10/zi la copil, din soluţia 2%.

Flacoanele prevăzute cu dozator de aerosoli sînt de preferat, deoarece permit administrarea unei cantităţi precise de substanţă activă (0,75 mg o dată). Uşurinţa administrării pulverizaţiei (aspiraţiei) şi efectul favorabil prompt au determinat mulţi bolnavi să abuzeze în mod nejustificat de aceste substanţe, ceea ce a dus uneori la reacţii adverse importante.

Sub formă de comprimate, se administrează peroral cîte 1/2—1 comprimat de 4 ori/zi la adult şi cîte 1/2 comprimat de 3 ori/zi la copil;

Scanned with OKEN Scanner

administrarea pe această cale reduce tendința bolnavului la abuzuri. În situații de urgență, se poate folosi și calea parenterală (de preferat cea intramusculară), cîte 1—2 fiole a 0,5 mg/zi la adult și cîte 1/2—1 fiolă/zi la copil.

Fenoterolul (Berotec), prezentat sub formă de soluție pentru aerosoli în flacoane dozator (care eliberează 0,2 mg substanță activă într-o priză), este un derivat al orciprenalinei. Efectul bronhodilatator al fenoterolului se instalează la fel de repede ca după izoprenalină și este mai intens și mai prelungit comparativ cu orciprenalina. Deoarece efectul bronhodilatator este mai selectiv decît al izoprenalinei și orciprenalinei, reacțiile adverse cardiovasculare sînt mult mai rare și mai puțin importante.

Pentru efectul bronhodilatator este util în accesul de astm bronșic, ca și în alte afecțiuni cu bronhospasm.

Se administrează, la adult, în caz de acces de astm bronșic cîte 1—2 inhalații, doză care la nevoie poate fi repetată după 3 ore; profilactic, la adult, se administrează 3 inhalații/zi. Pentru copil (mai mare de 7 ani), doza este de 1 inhalație în accesul de astm bronșic și de 2 inhalații/zi pentru prevenirea unor noi crize de astm.

DERIVAȚI XANTINICI

Aminofilina (*Miofilin*), complex hidrosolubil al teofilinei cu etilendiamina, are efect bronhodilatator prin acțiunea antispastică directă pe fibrele musculare netede ale bronhiilor; acest efect este cu atît mai evident cu cît bronhospasmul este mai intens. Deși acționează și la nivelul musculaturii netede a altor organe, locul de electie și acțiunea terapeutică importantă sînt la nivelul musculaturii netede bronșice.

În afara acțiunii bronhodilatatoare, are și acțiune de stimulare a centrului respirator și mai puțin a centrilor vasomotori din bulb, în cadrul acțiunii excitante nervos centrale.

Ca și alți derivați xantinici, posedă încă multe alte acțiuni farmacologice, după cum urmează: acțiune excitantă asupra sistemului nervos central; acțiune de stimulare a cordului și de creștere a debitului cardiac (neeconomicos, deoarece crește și consumul de oxigen); acțiune vasodilatatoare (mai ales în teritoriul coronarian, pulmonar și în marea circulație); acțiune de stimulare a secreției gastrice; acțiune diuretică slabă.

Din această cauză și reacțiile adverse sînt frecvente. Ele constau din: excitația sistemului nervos central (insomnie, cefalee), tulburări digestive (grețuri, vărsături), tulburări cardiovasculare (dureri precordiale, palpitații, aritmii cardiace).

Scanned with OKEN Scanner

Pentru efectul bronhodilatator este indicată în tratamentul formelor uşoare şi moderate de astm bronşic şi al altor stări patologice însoţite de bronhospasm (de ex. bronhobronşiolită spastică, accidente anafilactice etc.).

Produsul românesc (*Miofilin*) este prezentat sub formă de fiole de 10 ml şi de 2 ml, conţinînd o soluţie apoasă injectabilă 2,4% şi sub formă de comprimate de 0,1 g.

Se administrează pentru efectul bronhodilatator cîte 1—3 fiole/zi intravenos, foarte lent (în aproximativ 10 minute), bolnavul fiind în clinostatism.

Valoarea terapeutică a comprimatelor este contestată. În plus, produsul este mai greu tolerat pe această cale, provocînd frecvent greţuri, pirozis, dureri abdominale, vărsături.

Teofilina intră în compoziţia unor preparate româneşti (*Asmofug* şi *Asmofug cu efedrină*) prezentate sub formă de soluţii pentru uz intern, întrebuinţate uneori pentru tratamentul astmului bronşic între crize (cînd persistă bronhospasmul) şi al afecţiunilor respiratorii cu bronhospasm moderat.

Contraindicaţii: sensibilizare la iod (preparatele conţin şi iodură de potasiu), hipertiroidism, tuberculoză pulmonară evolutivă, gastrită, boală ulceroasă, hiperexcitabilitate nervoasă. Pentru produsul care conţine şi efedrină se adaugă, în plus, la contraindicaţii şi cardiopatia ischemică şi hipertensiunea arterială.

La adulţi, se administrează în doză de 3—4 linguriţe/zi, iar la copii (mai mari de 4 ani) cîte 1—3 linguriţe/zi după vîrstă.

HORMONI GLUCOCORTICOIZI
(vezi şi cap. „Hormoni")

Deşi hormonii glucocorticoizi nu au o acţiune bronhodilatatoare directă, ei sînt folosiţi pentru diminuarea bronhospasmului şi a obstrucţiei bronşice datorită efectului lor antiinflamator şi antialergic, scăzînd edemul şi diminuînd reacţiile vasomotorii.

Indicaţii: starea de rău astmatic, accesele severe de astm bronşic (care nu au cedat la medicaţia anterioară), bolnavii cu obişnuinţă la simpatomimetice şi, foarte rar, în cazuri speciale ca tratament de fond.

În accesele severe de astm bronşic, hormonii glucocorticoizi reprezintă o medicaţie de necesitate şi, adeseori, singura eficientă. După acces, tratamentul poate fi continuat sau se trece la altă medicaţie. În accesul de astm bronşic, glucocorticoizii se administrează pe cale intravenoasă (*Hemisuccinat de hidrocortizon*) în doză de 0,1—0,3 g. Apoi este indicat să se continue cu medicaţia obişnuită şi numai în cazul

Scanned with OKEN Scanner

insuficienței acesteia să se administreze doze mici de delta cortizon (Prednison) pe cale orală (0,01—0,03 g/zi).

Corticoizii retard injectabili, cum ar fi triamcinolonul aceta (Kenalog) și metilprednisolonul acetat (Depomedrol) au o eficiență ridicată și în același timp pot fi administrați în doză mică (0,04 g intramuscular la adult) la intervale de 1—3 săptămîni. De asemenea, un alt avantaj îl constituie faptul că, la aceste doze, bolnavul nu necesită o dietă specială, iar reacțiile adverse sînt mai rare.

Trebuie reținut însă faptul că utilizarea hormonilor glucocorticoizi trebuie să se facă cu mult discernămînt, cu indicație și supraveghere strictă.

*

În concluzie, medicația bronhodilatatoare dispune de preparate valoroase, mai ales pentru tratamentul accidentelor acute (de ex. acces de astm bronșic, reacție anafilactică).

În ceea ce privește tratamentul de fond al afecțiunilor cu bronhospasm (de ex. astmul bronșic), acesta este complex, incluzînd pe lîngă medicația bronhodilatatoare, medicația sedativă, antisecretoare, modificatoare a secrețiilor bronșice, antiinflamatorie, tratamentul etiologic, igienodietetic, tratamentul terenului etc.

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ASUPRA DIUREZEI

SUBSTANŢE DIURETICE

Diureticele sînt substanţe care cresc volumul urinii eliminate de organism (diureza) şi excreţia urinară de electroliţi. Scopul folosirii lor este de a stabili o balanţă negativă de apă şi sodiu, fără producerea unor tulburări importante în volumul şi compoziţia lichidelor corpului, pentru corectarea unor stări patologice caracterizate prin retenţie hidrosalină.

Folosirea lor în practica clinică se integrează într-un plan terapeutic complex.

Diureza pe care o antrenează substanţele diuretice poate fi saluretică (urină bogată în electroliţi) sau apoasă (o eliminare mai mare de apă).

Structura chimică şi mecanismele de acţiune ale diureticelor sînt diferite. Astfel, diureza poate fi crescută prin substanţe medicamentoase care acţionează extrarenal sau la nivelul rinichiului (la nivelul tubului proximal, ansei Henle, tubului distal).

Principalele mecanisme prin care diureza poate fi crescută sînt:

a) creşterea circulaţiei renale şi deci a filtrării glomerulare (de ex. diuretice xantinice);

b) creşterea concentraţiei unor ioni (de ex. clor) în filtratul glomerular (de ex. diuretice acidifiante);

c) diminuarea schimbului de sodiu (din lumenul tubular) cu ioni de hidrogen sau potasiu (din celulele tubulare) (de ex. inhibitorii anhidrazei carbonice);

Scanned with OKEN Scanner

d) diminuarea resorbţiei tubulare, în special de sodiu (de ex. diuretice mercuriale, tiazidice, furosemid, acid etacrinic);

e) interferarea unor mecanisme antidiuretice fiziologice (de ex. spironolactone);

f) interferarea mecanismelor de diluţie şi concentraţie de la nivelul nefronului (de ex. diuretice osmotice).

DIURETICE XANTINICE

Aceste diuretice sînt alcaloizi xantinici — teofilina, teobromina, cafeina — cu efecte farmacologice multiple: antispastice, bronhodilatatoare, stimulante ale secreţiilor digestive, excitante ale sistemului nervos central, stimulante pentru cord şi vasodilatatoare.

Alcaloizii xantinici au şi un efect diuretic, care se datorează ameliorării circulaţiei renale şi, deci, creşterii filtrării glomerulare, dar şi unei slabe acţiuni directe de împiedicare a reabsorbţiei tubulare de sodiu.

Diureza pe care o antrenează este predominant apoasă. Cu toate că efectul lor diuretic este slab, derivaţii xantinici potenţează acţiunea altor diuretice administrate concomitent.

Teofilina, alcaloid xantinic din frunzele de ceai, derivatul xantinic cu acţiunea diuretică cea mai evidentă, este utilizată sub formă de aminofilină (un complex hidrosolubil cu etilendiamina).

Produsul românesc de aminofilină (*Miofilin*) este prezentat sub formă de comprimate de 0,1 g şi fiole de 2 şi 10 ml cu soluţie injectabilă 2,4% (vezi „Medicaţia aparatului respirator").

Administrat pe cale orală, are efecte înoielnice, aproape nule, producînd, datorită iritaţiei mucoasei gastrice: epigastralgii, greţuri, vărsături. După administrare intravenoasă, mai ales prea rapidă, produce relativ frecvent reacţii adverse: cefalee, ameţeli, palpitaţii, dureri precordiale.

Pentru efectul diuretic, este folosit ca adjuvant, cu următoarele indicaţii: insuficienţă cardiacă (cu funcţie renală bună), cord pulmonar cronic, hipertensiune arterială. Este ineficace în tratamentul edemelor de cauză renală.

Contraindicaţii: accidente vasculare cerebrale (hemoragii), hipotensiune arterială, epilepsie, nefropatii avansate.

La adult, se administrează cîte 1—3 fiole (de 10 ml)/zi, în injecţii intravenoase lente. Pentru copil, doza zilnică este de 1—2 fiole (de 2 ml).

Teobromina are o acţiune diuretică mai slabă decît aceea a teofilinei, dar uşor mai prelungită. Actualmente, este foarte rar folosită în practica medicală.

Scanned with OKEN Scanner

DIURETICE ACIDIFIANTE

Substanţele acidifiante au o acţiune diuretică slabă, dar au fost folosite uneori pentru potenţarea acţiunii altor diuretice (de ex. a diureticelor mercuriale).

Clorura de amoniu (*Diurocard*) trece după absorbţia intestinală în circulaţia generală, unde ionul amoniu este metabolizat, iar clorul este eliminat prin filtrare glomerulară, ajungînd în cantitate mare în urina primară.

O parte din clorul aflat în exces nu mai este reabsorbit la nivelul tubilor renali, antrenînd în urină o cantitate echivalentă de sodiu şi apă, mecanism care explică acţiunea diuretică.

Efectul diuretic scade treptat datorită intervenţiei unor mecanisme compensatorii ale organismului, care tind să conserve ionul de sodiu.

În acelaşi timp, prin ionul de clor are şi acţiune de acidifiere a mediului intern, ceea ce explică efectul de potenţare asupra diureticelor mercuriale, înlăturînd alcaloza hipocloremică, ce anihilează efectul diureticelor mercuriale.

Clorura de amoniu este astăzi un diuretic depăşit, ca şi diureticele mercuriale (vezi şi „Diureticele mercuriale").

INHIBITORI AI ANHIDRAZEI CARBONICE

Anhidraza carbonică este o enzimă care să găseşte în majoritatea ţesuturilor organismului. În cantităţi mai mari se află în tubii renali, pancreas, mucoasa gastrică. Ea catalizează reacţia reversibilă dintre bioxidul de carbon şi apă, cu formare de acid carbonic, care apoi se descompune eliberînd ioni de hidrogen.

La nivelul rinichiului, are loc un schimb permanent între ionii de hidrogen din celulele tubilor renali şi ionii de sodiu din urină, mecanism prin care se reabsoarbe sodiul.

Inhibarea acestei enzime are drept consecinţă o scădere a cantităţii de ioni de hidrogen disponibile în celulele tubilor renali şi deci o reabsorbţie scăzută a sodiului şi, consecutiv, o eliminare crescută a acestuia, care atrage (în urină) echivalentul de bicarbonaţi şi de apă. În acelaşi timp, scade eliminarea urinară de amoniu, deoarece lipsa ionilor de hidrogen nu mai permite formarea acestuia din amoniac. De asemenea, se elimină o cantitate mai mare de potasiu, prin schimbul cu sodiul, făcut în locul hidrogenului.

Acetazolamida (*Ederen*) este o sulfamidă heterociclică, fără activitate antimicrobiană, care inhibă necompetitiv anhidraza carbonică prin combinarea cu zincul din molecula acestuia.

Scanned with OKEN Scanner

Efectul ei diuretic este relativ slab, dar se instalează repede (la 30 de minute după administrarea orală), este maxim la 2—4 ore şi se menţine pînă la 12 ore.

Diureza produsă constă dintr-o urină alcalină, bogată în bicarbonaţi, potasiu şi apă, dar cu amoniu în cantitate redusă.

Efectul diuretic se epuizează repede datorită scăderii rezervei de bicarbonaţi şi producerii unei uşoare acidoze sistemice.

Acetazolamida are şi efecte anticonvulsivante (datorate tot inhibării anhidrazei carbonice) şi de scădere a tensiunii oculare, fiind deci utilă în unele forme clinice de epilepsie şi glaucom.

Reacţii adverse (relativ rare după doza terapeutică şi în tratament de scurtă durată): somnolenţă, ameţeli, cefalee, parestezii, greţuri, dureri abdominale, erupţii alergice.

Acetazolamida este folosită în mod limitat, ca adjuvant în tratamentul cordului pulmonar cronic, al glaucomului, al unor forme clinice de epilepsie, al ulcerului gastric.

Contraindicaţii: acidoză (metabolică sau respiratorie), ciroză hepatică, insuficienţă renală gravă, tulburări electrolitice (hipopotasemie, hiponatremie), boala Addison, leucopenie, trombopenie, intoleranţă la sulfamide. De asemenea, se va administra cu prudenţă la vîrstnici.

Produsul românesc (*Ederer*) este prezentat sub formă de comprimate a 0,250 g.

Pentru efectul diuretic, se administrează, la adult în doză de 0,25—0,5 g dimineaţa, o dată la 2 zile, pe perioade scurte de timp sau cîte 2—3 zile consecutiv, urmate de pauze de 3—4 zile. Pentru copil, doza este de 0,005—0,03 g/kilocorp/zi, în funcţie de vîrstă, felul bolii şi particularităţile clinice ale bolnavului.

DIURETICE MERCURIALE

Aceste diuretice sînt compuşi organomercuriali, conţinînd 30—40% mercur, avînd o puternică acţiune diuretică.

Mecanismul prin care produc creşterea diurezei constă în inhibarea reabsorbţiei tubulare de sodiu la nivelul ramurii ascendente a ansei Henle. Ionul de sodiu, aflat astfel în exces în urina primară, antrenează echivalentul electric şi osmotic de clor şi respectiv de apă. O parte din sodiul în exces este reabsorbit din urina primară la nivelul tubului contort distal; astfel se produce o diureză cu un conţinut mai mare de clor.

Acţiunea diuretică a diureticelor mercuriale se datorează ionilor de mercur, care se fixează pe grupările sulfhidril ale unor proteine enzimatice (de ex. succindehidrogenaza) sau de transport de la nivelul celu-

Scanned with OKEN Scanner

lelor tubulare, scăzînd, prin inhibarea lor, capacitatea de reabsorbţie a sodiului.

Efectul diuretic depinde de volumul lichidului extracelular (edemul), de compoziţia în electroliţi a acestuia şi de viteza de filtrare glomerulară. El se produce la 2—3 ore după administrarea parenterală, este maxim la 8 ore şi durează 12—14 ore.

Urina eliminată are un conţinut crescut în clor, sodiu şi potasiu. Eliminarea de clor în exces (în special după administrări repetate) poate antrena o hipocloremie cu alcaloză, care limitează acţiunea diuretică a acestor substanţe constituind, în acelaşi timp, o reacţie adversă importantă.

Diureticele mercuriale nu se pot administra pe cale orală datorită intensei lor acţiuni iritante şi absorbţiei incomplete. După administrare intramusculară se absorb bine. Se elimină pe cale renală, eliminarea fiind întîrziată la bolnavii cu insuficienţă renală.

Diureticele mercuriale sînt actualmente depăşite (atît în privinţa efectului diuretic, cît mai ales în privinţa reacţiilor adverse) de alte diuretice (vezi mai departe).

DIURETICE TIAZIDICE

Sînt sulfamide benzotiadiazinice fără activitate antimicrobiană, dar care au acţiune diuretică.

Diureza pe care o produc aceste diuretice constă dintr-o urină alcalină şi hipertonă (salureză), cu concentraţie mare de sodiu şi potasiu.

Locul principal de acţiune al diureticelor tiazidice îl constituie segmentul cortical al ansei Henle.

Mecanismul intim de acţiune constă în împiedicarea reabsorbţiei sodiului, ceea ce are drept consecinţă eliminarea crescută de sodiu, care antrenează, astfel, în urină, cantităţi echivalente de apă şi potasiu. În acelaşi timp, diureticele tiazidice au un efect hipotensor care, pe lîngă efectul diuretic şi de potenţare a acţiunii altor substanţe hipotensoare, este deosebit de util pentru tratamentul hipertensiunii arteriale.

Se absorb bine după administrarea orală, absorbţia depinzînd de gradul lor de liposolubilitate (de care depinde în ultimă instanţă şi doza terapeutică).

Efectul diuretic apare la o oră după administrarea orală, este maxim la 2—4 ore şi durează aproximativ 12 ore. Se elimină în mare parte pe cale renală şi mai puţin prin bilă.

Deşi sînt bine tolerate şi cu toxicitate redusă, după întrebuinţări repetate sau după doze mari produc unele reacţii adverse ca: tulburări electrolitice (hiponatremie, hipopotasemie, hipocloremie); tulburări me-

Scanned with OKEN Scanner

tabolice (hiperuricemie, hiperamoniemie, alcaloză hipocloremică, hipoglicemie); tulburări digestive (greţuri, anorexie); erupţii alergice.

Numărul diureticelor tiazidice este relativ mare. Primul preparat folosit, din această grupă, a fost clorotiazida. În prezent, sînt sintetizate şi se folosesc multe preparate, caracterizate printr-o acţiune diuretică mai importantă (pînă la 1 000 de ori mai mare decît a clorotiazidei) şi cu o eliminare mai redusă de potasiu.

Preparatele tiazidice, curent folosite în practica clinică sînt următoarele:

Hidroclorotiazida (*Nefrix*), prezentată sub formă de comprimate de 0,025 g, este un diuretic tiazidic cu acţiune relativ lungă şi cu efect hipotensor.

Produce rar reacţii adverse, care constau din: manifestări alergice (purpură, agranulocitoză); tulburări digestive (greţuri, dureri abdominale); hiperglicemie (agravînd un diabet); tulburări electrolitice.

Indicaţii: edemele din insuficienţa cardiacă, edeme steroidice, de sarcină şi mai puţin edemele din ciroza hepatică sau din nefropatii. Este folosită, de asemenea, ca adjuvant în tratamentul hipertensiunii arteriale şi al diabetului insipid (vezi „Antidiuretice").

Contraindicaţii: insuficienţă renală gravă, aritmii cardiace (digitalice), hipopotasemie, alcaloză.

La adult, pentru efectul diuretic, se administrează în doză de 1—3 comprimate pe zi, în priză unică, înaintea mesei de dimineaţă, o dată la 2 zile sau 3—4 zile consecutiv urmate de 3 zile pauză. La copil, doza variază în funcţie de vîrstă de la $^1/_4$—1 comprimat pe zi, administrat în aceleaşi condiţii.

Butizida (*Ufrix*), prezentată sub formă de comprimate a 0,005 g, are un efect saluretic ceva mai pronunţat, mai rapid, mai prelungit, producînd şi o eliminare urinară puţin mai redusă de potasiu comparativ cu hidroclorotizida.

Se administrează, la adult, în doză de 2—4 comprimate pe zi timp de o săptămînă, după care se trece la un tratament intermitent, doza fiind în acest caz de 2—3 comprimate de 2—3 ori pe săptămînă.

În timpul tratamentelor cu diuretice tiazidice (deşi sînt bine tolerate), se vor controla repetat tensiunea arterială, glicemia, creatinina sanguină, ionograma serică şi urinară, pentru a se evita apariţia unor tulburări metabolice sau electrolitice periculoase.

Furosemidul şi acidul etacrinic. Furosemidul, prezentat sub formă de fiole cu 0,02 g şi comprimate a 0,04 g, este un diuretic sulfanilamidic (cu structură chimică diferită de a diureticelor tiazidice), cu efect saluretic prompt şi foarte intens.

Scanned with OKEN Scanner

După administrarea intravenoasă, efectul apare repede (la 10—15 minute) şi este maxim la 2—3 ore; după administrare orală, efectul apare la 30—45 de minute, fiind maxim la 4—5 ore.

Diureza pe care o produce constă dintr-o urină cu concentraţie ridicată de sodiu, clor şi potasiu.

Mecanismul lui de acţiune constă în inhibarea reabsorbţiei sodiului la nivelul ansei Henle şi, în grad mai redus, la nivelul tubului proximal.

Furosemidul are efect şi cînd filtrarea glomerulară este scăzută, fapt deosebit de avantajos în cazurile cu insuficienţă renală acută.

După administrare orală, se absoarbe repede, dar incomplet şi variabil; se absoarbe bine după administrare intramusculară. Se elimină relativ repede pe cale renală, în cea mai mare parte metabolizat.

Reacţii adverse (relativ rare după doza terapeutică): manifestări alergice (erupţii, leucopenie, trombopenie); modificări hemodinamice (hipovolemie cu hipotensiune arterială şi chiar colaps); tulburări electrolitice (hiponatremie, hipopotasemie); tulburări metabolice (alcaloză metabolică, hiperazotemie, hiperuricemie, hiperglicemie, creşterea creatininei sanguine); tulburări auditive, în parte reversibile (după doze foarte mari în insuficienţa renală acută); dureri musculare lombare etc.

Indicaţii: edeme cardiace, renale şi hepatice. Poate fi folosit şi în glomerulonefrita difuză acută, precum şi în insuficienţa renală acută, pentru inducerea („forţarea") diurezei (doze mari, eventual repetate). De asemenea, mai este folosit pentru tratamentul de urgenţă al edemului pulmonar acut, al edemului cerebral şi al intoxicaţiei cu barbiturice („forţarea" diurezei).

Contraindicaţii: hipopotasemie, ciroză hepatică decompensată, intoxicaţie cu digitalice. Va fi administrat cu prudenţă bolnavilor cu diabet, gută şi mai ales femeilor gravide.

Se administrează, în general, pe cale orală, în doză de 0,04—0,08 g/zi, pînă la maximum 0,4 g/zi, la adult. Doza perorală pentru copil este de 0,001—0,003 g/kilocorp/zi. Cînd calea orală nu este accesibilă sau este necesară o intervenţie urgentă, se administrează pe cale parenterală (mai ales intravenos), în aceleaşi doze.

În insuficienţa renală acută, se administrează în doză mare (0,1—0,4 g o dată) intravenos; dacă în decurs de 2—3 ore se produce o diureză corespunzătoare (mai mult de 40 ml urină pe oră), se repetă administrarea furosemidului în doze mai mici în caz contrar, administrarea furosemidului mai poate fi repetată după 6—8 ore sub supraveghere medicală strictă.

În edemul pulmonar acut, se administrează cîte 2 fiole intravenos, doză care eventual poate fi repetată după 1/2—1 oră. Este interzisă ad-

Scanned with OKEN Scanner

ministrarea intravenoasă concomitent cu soluţii acide deoarece acestea îi scad activitatea.

În timpul tratamentului cu furosemid este recomandată o dietă bogată în potasiu (de ex. citrice şi alte fructe, cartofi, spanac, tomate) precum şi controlul repetat al ionogramei serice şi urinare, creatininei sanguine şi azotemiei.

Acidul etacrinic (Edecrin), prezentat sub formă de comprimate cu 0,05 g, este un derivat cetonic al acidului fenoxiacetic. Deşi se deosebeşte ca structură chimică de furosemid, are însuşiri farmacologice asemănătoare cu ale acestuia.

Este un diuretic cu acţiune rapidă şi foarte intensă, care se produce (asemănător furosemidului) şi atunci cînd filtrarea glomerulară este mult redusă (de ex. în oligo-anurie).

Diureza pe care o produce constă dintr-o urină acidă, bogată în sodiu, clor, potasiu şi ioni de hidrogen.

Mecanismul de acţiune constă în inhibarea reabsorbţiei sodiului la nivelul ansei Henle şi a tubului proximal.

Se absoarbe bine după administrare orală, concentrîndu-se în ficat. Se elimină pe cale renală, în parte nemodificat, în parte conjugat cu cisteina.

Efectul diuretic, după administrare orală, apare la 30—40 minute, este maxim la aproximativ 2 ore şi durează 6—8 ore. După administrare intravenoasă (sînt şi preparate pentru administrare parenterală), efectul diuretic apare foarte repede.

Datorită efectului diuretic intens şi mai brutal decît al furosemidului, reacţiile adverse sînt mai importante. Ele constau din: tulburări hemodinamice)hipovolemie, colaps); tulburări hidroelectrolitice (deshidratare importantă, hipopotasemie); tulburări metabolice (alcaloză metabolică, hiperuricemie); iritaţii gastrice (greţuri, anorexie, dureri epigastrice); scăderea percepţiei auditive prin afectarea nervului acustic printr-un mecanism asemănător antibioticelor aminoglicozide (acest efect, uneori ireversibil, se produce după doze mari, de obicei la bolnavi cu insuficienţă renală).

Este indicat ca diuretic de „rezervă", de folosit doar în anumite situaţii deosebite şi la bolnavii refractari la alte diuretice: de ex. în edemul pulmonar acut, insuficienţa cardiacă congestivă, insuficienţa renală acută (pentru „forţarea" diurezei).

Contraindicaţii: insuficienţă hepatică, hipopotasemie, alcaloză, aritmii cardiace.

Se administrează, la adult, pe cale orală, în doză de 0,05—0,2 g/zi, după mese, sau pe cale venoasă cîte 0,025—0,1 g/zi, doze care pot fi crescute pînă la cel mult 0,4 g/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru copil (mai mare de 7 ani), doza este de 0,025 g/zi iniţial, doză care poate fi crescută cu încă 0,025 g.

În timpul tratamentului, bolnavul va fi supravegheat îndeaproape, va primi un supliment de potasiu (fructe, cartofi sau clorură de potasiu) şi se vor urmări diureza, greutatea corporală, ionograma serică şi urinară, ureea şi creatinina sanguină.

ANTAGONIŞTI AI ALDOSTERONULUI

Spironolactona este un steroid sintetic care antagonizează competitiv acţiunea aldosteronului (datorită analogiei structurale), avînd, deci, un efect opus acestuia. De aceea are o acţiune diuretică ce se manifestă doar în prezenţa funcţionalităţii glandelor suprarenale (care secretă aldosteronul) şi care este mai evidentă la bolnavii cu hiperaldosteronism. Spironolactona acţionează asupra tubului distal şi a canalului colector, reducînd secreţia de potasiu şi, secundar, reabsorbţia sodiului.

Urina eliminată este alcalină, bogată în sodiu şi clor, dar foarte săracă în potasiu, amoniu şi ioni de hidrogen. Are avantajul că nu produce hipopotasemie şi alcaloză ca furosemidul sau tiazidicele.

Efectul diuretic se instalează lent (după 2—4 zile), este maxim după 5—7 zile şi durează încă 2—3 zile după întreruperea administrării.

Asocierea spironolactonei cu alte diuretice, cum ar fi furosemidul, tiazidicele, favorizează producerea unei diureze mai importante şi, în acelaşi timp, diminuarea hipopotasemiei şi alcalozei induse de furosemid şi tiazidice.

În afara acţiunii diuretice, are şi foarte reduse efecte hormonale, virilizante şi anabolizante.

Reacţii adverse: hiponatremie (mai importantă la cirotici), hiperpotasemie (la bolnavii cu insuficienţă renală), cefalee, somnolenţă, confuzie mintală, erupţii, ginecomastie, hirsutism.

Indicaţii: ciroză, sindroame nefrotice, insuficienţă cardiacă, hipertensiune arterială, mai ales cînd la aceşti bolnavi există un grad de hiperaldosteronism.

Contraindicaţii: hiperpotasemie, intoxicaţie digitalică, insuficienţă renală gravă.

Produsul românesc (*Spironolactona*) este prezentat sub formă de comprimate a 0,025 g. Un produs pentru administrare parenterală (Aldactone pro injectione) este prezentat sub formă de flacoane conţinînd 0,2 g spironolactonă.

Se administrează pe cale orală, la adult, în doză de 0,1—0,2 g/zi, doză care poate fi crescută la 0,4 g/zi. Dacă se asociază cu alte diuretice (de ex. tiazidice, furosemid), acestea vor fi administrate după 2—3

Scanned with OKEN Scanner

zile de la începerea tratamentului cu aldactonă. Pentru copil, doza perorală este de 0,003 g/kilocorp/zi.

Pe cale parenterală, se administrează, de necesitate, în doză de 0,4—0,8 g/zi, la adult, în injecţii intravenoase lente.

În timpul tratamentului, se va asigura un aport adecvat de sodiu (pentru evitarea hiponatremiei) şi se va controla ionograma serică (pericol de hiperpotasemie) şi urinară.

Triamterenul este un diuretic pteridinic cu efect diuretic mai intens, dar de durată mai scurtă decît aceea a spironolactonei. Deşi acţiunea lui diuretică este asemănătoare spironolactonei, ea se produce printr-un mecanism diferit, care constă în inhibarea reabsorbţiei sodiului la nivelul tubului distal şi nu depinde de aldosteron.

Indicaţiile şi contraindicaţiile sînt asemănătoare cu ale spironolactonei. Nu va fi administrat gravidelor, deoarece există posibilitatea producerii unor efecte teratogene.

Se administrează, la adult, pe cale orală, în doză de 0,1—0,2 g/zi, eventual asociat cu tiazidice sau cu furosemid.

Spironolactona, triameterenul şi amiloridul (un diuretic cu loc de acţiune şi efecte asemănătoare, dar cu structură chimică diferită) sînt denumite şi diuretice „economisitoare de potasiu".

DIURETICE OSMOTICE

Aceste substanţe medicamentoase interferează mecanismul de concentrare al urinii de la nivelul tubilor renali. Deoarece după filtrarea glomerulară, nu sînt reabsorbite, ele antrenează, în urină, echivalentul osmotic de apă, producînd o diureză apoasă.

Manitolul este un polialcool derivat din manoză. Administrat pe cale venoasă, ca soluţie hipertonă (10—20%), produce creşterea diurezei.

Este indicat bolnavilor la care este necesară producerea unei diureze apoase mai importante: hemoliză acută, intervenţii chirurgicale, intoxicaţii cu barbiturice etc. Este folosit şi pentru tratamentul glaucomului (favorizează scăderea tensiunii intraoculare) sau ca „depletiv" cerebral, la bolnavii cu edem cerebral. Mai este întrebuinţat pentru „forţarea diurezei" la bolnavii cu insuficienţă renală acută cu oligo-anurie. În acest caz, se administrează 12,5—25 g în soluţie 20%, pe cale intravenoasă. Dacă în decurs de 3 ore se produce un efect favorabil (adică o diureză mai mare de 40 ml urină pe oră) se poate repeta administrarea unei soluţii 10% în perfuzie lentă. Dacă nu se produce diureza corespunzătoare, nu se va mai repeta administrarea (pericol de edem pulmonar acut prin supraîncărcare hemodinamică şi osmotică).

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţii: insuficienţă cardiacă, bolnavi deshidrataţi. Deoarece manitolul are proprietatea de a aglutina hematiile, nu se asociază cu transfuzii de sînge.

*

Utilizarea în practica clinică a substanţelor diuretice se integrează într-un complex terapeutic, ce trebuie să ţină seamă de natura edemelor, importanţa lor, particularităţile clinice ale bolnavului şi însuşirile farmacologice ale preparatelor.

Indicaţiile principale ale substanţelor diuretice sînt:

a) edemele (retenţie hidrosalină) din insuficienţa cardiacă congestivă, cordul pulmonar cronic, boli renale, ciroză, sarcină etc.;

b) hipertensiunea arterială;

c) edemul pulmonar acut şi edemul cerebral.

Mai rar, diureticele sînt folosite în tratamentul hipercalciuriei esenţiale, în diabetul insipid de origine centrală sau nefrogenic.

În toate aceste cazuri, tratamentul trebuie să fie diferenţiat şi individualizat.

În principiu, alegerea diureticelor se va face după cum urmează:

— în insuficienţa cardiacă congestivă: tiazidice, furosemid, diuretice xantinice; cînd coexistă un grad de hiperaldosteronism secundar, sînt utile spironolactona, triamterenul;

— în cordul pulmonar cronic: acetazolamidă, furosemid şi, mai puţin, tiazidice;

— în edemul pulmonar acut: furosemid, acid etacrinic;

— în edemele nefrotice: tiazidice, iar în caz de hiperaldosteronism, spironolactonă, triamteren;

— în ciroza hepatică: spironolactonă sau triamteren, eventual asociate cu tiazidice sau furosemid;

— în insuficienţa renală acută: pentru „forţarea" diurezei se folosesc: manitol, furosemid sau acid etacrinic;

— în hipertensiune arterială: tiazidice, furosemid.

Substanţele diuretice se pot asocia între ele în raport cu mecanismele lor de acţiune şi cu efectele lor secundare, pentru potenţare, ca şi pentru diminuarea unor reacţii adverse. Astfel de asocieri pot fi, spre pildă: tiazidice sau furosemid cu spironolactonă sau triamteren (administrate în prealabil).

Nu se asociază însă niciodată două diuretice cu acelaşi tip de acţiune sau cu aceleaşi efecte secundare: furosemid cu acid etacrinic; spironolactonă cu triamteren; acetazolamidă cu spironolactonă etc.

În concluzie, tratamentul cu diuretice necesită o supraveghere clinică şi de laborator foarte atentă, pentru a se evita reacţiile adverse, uneori foarte periculoase. Următorii parametri trebuie atent urmăriţi: greuta-

Scanned with OKEN Scanner

tea corporală, diureza, ionograma serică şi urinară (sodiu, potasiu, clor), ureea sanguină şi urinară, creatininemia etc.

SUBSTANŢE ANTIDIURETICE

În unele situaţii clinice, există o diureză abundentă, patologică, cu consecinţe nefavorabile pentru organism.

O astfel de boală, caracterizată prin poliurie masivă şi capacitate scăzută de concentrare renală, este diabetul insipid, care poate fi de cauză centrală sau nefrogenic.

Diabetul insipid central se datorează unei insuficienţe a hipofizei posterioare, care controlează metabolismul apei. El poate fi primar (congenital) sau secundar unor infecţii, traumatisme, tumori, accidente vasculare cerebrale.

Diabetul insipid nefrogenic se datorează lipsei de răspuns a rinichiului la hormonul antidiuretic şi deci unui defect tubular în reabsorbţia apei.

Utilizarea unor substanţe antidiuretice se impune deseori în aceste cazuri. Astfel de substanţe sînt:

Retrohipofiza, prezentată sub formă de pulbere de lob posterior hipofizar, în fiole cu 1 g substanţă, conţine principii retrohipofizare cu acţiune antidiuretică, dar şi vasopresoare şi ocitocică.

La bolnavii cu diabet insipid, are efect antidiuretic marcat, constituind o medicaţie de substituţie. Diminuarea diurezei se datorează stimulării reabsorbţiei apei şi se menţine aproximativ 2—3 ore de la administrare.

Reacţiile adverse, chiar după administrări locale (prize nazale), sînt relativ frecvente: vasoconstricţie coronariană cu dureri precordiale, cefalee. Dozele mai mari stimulează musculatura netedă producînd: paloare, uşoară creştere a tensiunii arteriale, colici intestinale şi uterine, diaree.

Retrohipofiza este folosită pentru tratamentul diabetului insipid de origine centrală, constituind o modalitate terapeutică puţin constisitoare, dar uneori nesigură.

Contraindicaţii: cardiopatie ischemică, hipertensiune arterială, rinită alergică, graviditate.

Se administrează în prize nazale cîte 0,03—0,05 g de 2—3 ori pe zi. Se recomandă să nu se aspire prea puternic pentru a se evita o priză prea mare sau pătrunderea în faringe unde este inactivată.

Diureticele tiazidice (vezi diuretice) au, în mod paradoxal, o acţiune antidiuretică la bolnavii cu diabet insipid. La bolnavii cu diabet insipid nefrogenic, sînt singurele substanţe medicamentoase active ca an-

Scanned with OKEN Scanner

tidiuretice. Deşi au acţiune antidiuretică favorabilă şi la bolnavii cu diabet insipid de cauză centrală, ele sînt mult mai puţin active în această situaţie decît retrohipofiza (medicaţia hormonală substitutivă).

Efectul „antidiuretic" al tiazidicelor este explicat prin faptul că excreţia urinară cresoută de sodiu (determinată de aceste diuretice) duce la scăderea concentraţiei osmotice a serului avînd drept rezultat diminuarea senzaţiei de sete; dacă bolnavul consumă mai puţin lichide, volumul extracelular şi filtratul glomerular diminuă şi, în paralel, se reduce diureza.

Pentru efectul antidiuretic, la bolnavii cu diabet insipid nefrogenic, se administrează hidroclorotiazidă (Nefrix) în doză de 0,05—0,1 g/zi, cu supliment de potasiu (vegetale, fructe sau clorură de potasiu).

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAMENTE CU ACŢIUNE ASUPRA MOTILITĂŢII UTERINE

Musculatura uterină (miometrul) are caracteristicile oricărui ţesut muscular neted, dar şi multe particularităţi.

Prin motilitate uterină se înţeleg contracţiile uterine (motilitate fizică) şi tonusul uterin. Ea este stimulată sau inhibată de diferite substanţe medicamentoase.

Hormonii sexuali feminini (vezi cap. „Hormoni") controlează atît motilitatea spontană, cît şi sensibilitatea miometrului la diferite substanţe medicamentoase.

Acţiunea substanţelor medicamentoase asupra motilităţii uterine depinde de starea hormonală a organismului; ea este mai importantă pe uterul gravid şi mai ales cînd sarcina se apropie de termen.

SUBSTANŢE STIMULANTE ALE MOTILITĂŢII UTERINE

Substanţele stimulante ale motilităţii uterine, denumite şi ocitocice, sînt folosite pentru: inducerea şi dirijarea travaliului; combaterea hipotoniilor sau hipokineziilor din timpul travaliului, sau după naştere; combaterea hemoragiilor produse prin hipotonicitate sau hipokinezie uterină.

Hormonul ocitocic retrohipofizar (cu structură peptidică) are o acţiune electivă pe musculatura netedă uterină; ea este mai importantă în primele două săptămîni ale ciclului ovarian şi la sfîrşitul sarcinii. Prin acţiunea directă asupra miometrului, determină contracţii uterine ritmice, lente, de tip fiziologic. După doze mari, provoacă contracţii pu-

Scanned with OKEN Scanner

ternice și frecvente, care pot provoca suferință fetală sau accidente la mamă.

Hormonul ocitocic retrohipofizar sau oxitocina naturală conține și vasopresină, care determină o creștere a tensiunii arteriale și o scădere a diurezei; din această cauză și datorită disponibilității oxitocinei sintetice s-a renunțat la folosirea oxitocinei naturale în practica clinică actuală.

Oxitocina sintetică are aceeași acțiune ca și oxitocina naturală, dar nu conține vasopresină.

Indicații: declanșarea și conducerea travaliului, controlul perioadei de expulzie a placentei, prevenirea hipotoniei uterine *post-partum* și a hemoragiilor prin hipotonie uterină.

Contraindicații: cînd nașterea nu poate avea loc pe căi naturale (de ex. bazine chirurgicale, prezentații vicioase, distocii făt-bazin); marile multipare; parturiente cu operație cezariană în antecedente; semne de suferință fetală.

Produsul românesc (*Oxitocină S*) este prezentat sub formă de fiole de 1 ml (cu 5 U.I. oxitocină sintetică/fiolă) și de 2 ml (cu 2 U.I. oxitocină sintetică/fiolă).

Se administrează în perfuzie intravenoasă lentă, în soluție glucozată izotonică (5%) cu un conținut de 1 U.I. oxitocină sintetică la 100 ml; ritmul perfuziei va fi de 5—8 picături/minut sau la nevoie de 15 picături/minut. Pe cale intramusculară, se administrează 0,5—2 U.I., doză unică maximă, care se poate repeta după 30—60 de minute.

Un alt preparat (Syntocinon) este prezentat sub formă de comprimate conținînd 100 U.I. oxitocină sintetică.

Se administrează sub această formă, pe cale orală, pentru declanșarea travaliului, inițial un comprimat, apoi după 1/2 oră încă unul, pînă la o doză de 3 000 U.I./24 de ore; în caz de ineficiență, această doză poate fi repetată după 24 de ore, în același fel. Comprimatele trebuie să fie dezagregate în gură, fără a fi supte sau ingerate. La apariția contracțiilor uterine regulate, comprimatele sînt înlăturate din gură și apoi gura se clătește cu apă.

Ergometrina, un alcaloid obținut din secara cornută, are acțiune ocitocică și hemostatică uterină. Prin acțiunea directă asupra uterului, mai importantă pe uterul gravid, cresc tonusul și contracțiile acestuia.

Acțiunea hemostatică uterină este consecința creșterii tonusului miometrului, care favorizează închiderea sinusurilor venoase ale miometrului.

Are și o slabă acțiune vasoconstrictoare, care poate fi însă periculoasă la femeile cu hipertensiune arterială, eclampsie sau afecțiuni vasculare.

Scanned with OKEN Scanner

Produsul românesc (*Ergomet*) este prezentat sub formă de fiole, care conţin 0,2 mg ergometrină.

Se absoarbe bine după administrare parenterală, ca şi după administrare orală. Efectul apare la un minut după administrarea intravenoasă, la 5 minute după administrarea intramusculară şi la 8 minute după administrarea orală şi durează 2—3 ore.

Administrat pe durată de timp mai lungă, poate produce fenomene de „ergotism", manifestate prin greţuri şi vărsături.

Indicaţii: profilaxia hemoragiilor *post-partum* sau *post-abortum;* involuţii prea lente ale uterului; retenţie de lohii; hemoragii *post-partum* sau *post-abortum*; meno- sau metroragii.

Contraindicaţii: toxemie gravidică; hipertensiune arterială; afecţiuni vasculare, hepatice sau renale grave; în primele stadii ale travaliului; în timpul sarcinii.

Se administrează pe cale intramusculară sau *per os* cîte 1—2 fiole/zi. Pentru inducerea contracţiilor uterine se administrează intravenos cîte 1 fiolă/zi. Se poate injecta şi direct în miometru, în caz de hemoragie în timpul operaţiei cezariene.

Metilergometrina (Methergine) este alcaloidul cel mai activ din secara cornută, prezentat sub formă de fiole de 1 ml şi ca soluţie.

Are acţiune asemănătoare cu ergometrina, dar mai intensă şi mai prelungită. În acelaşi timp, efectul vasoconstrictor este minim.

Se administrează cîte 1 ml intramuscular sau 1/4—1 ml intravenos. Soluţia se administrează *per os* cîte 15—20 de picături de 3 ori pe zi.

Sparteina, alcaloid ocitocic, are mai multe acţiuni farmacologice: nicotinice, antiaritmice cardiace, de stimulare a centrilor respiratori, ocitocice.

Utilizarea ei în practica clinică este redusă. Se foloseşte foarte rar şi cu prudenţă pentru combaterea inerţiei uterine.

Produsul românesc (*Sulfat de sparteină*) este prezentat sub formă de fiole de 1 ml, conţinînd o soluţie apoasă injectabilă 2% (0,02 g/fiolă).

Prostaglandinele sînt substanţe obţinute prin ciclizarea unor acizi graşi nesaturaţi, avînd efecte biologice multiple.

În clinică, pentru efectul ocitocic sînt întrebuinţate în declanşarea travaliului sau pentru producerea avortului.

Administrate pe cale intravenoasă, în perfuzie continuă, produc contracţii uterine ritmice fără a produce hipertonie a miometrului. Efectul apare după 30 de minute, naşterea producîndu-se după aproximativ 10 ore.

SUBSTANŢE INHIBITOARE ALE MOTILITĂŢII UTERINE

Motilitatea uterină este inhibată de substanţe cu acţiune antispastică directă sau care inhibă controlul umoral sau nervos al uterului.

Scanned with OKEN Scanner

Ele se folosesc în următoarele împrejurări: distocii prin hipertonie sau hiperkinezie uterină, iminență de avort, dismenoree.

Antispasticele (de ex. papaverina) au o acțiune slabă, chiar îndoielnică asupra motilității uterine.

Mai utilizate sînt: tranchilizantele; amestecurile „litice" ca de exemplu Prometazină (Romergan)+Clorpromazină (Clordelazină)+Petidină (Mialgin); sulfatul de magneziu (în injecții intravenoase); unele preparate hormonale (hormoni ovarieni).

Mai rar, se folosesc analgetice sau unele preparate galenice (ca de exemplu *extractum viburni*).

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAŢIA APARATULUI DIGESTIV

Substanţele medicamentoase folosite pentru tratamentul sau profilaxia afecţiunilor digestive sînt foarte numeroase. Unele au fie o acţiune locală, fie una directă asupra aparatului digestiv. De cele mai multe ori acţiunea unei substanţe medicamentoase asupra tubului digestiv este reprezentată doar de una din multiplele ei acţiuni; alteori acţiunea pe tubul digestiv este secundară, efectul principal fiind în alt domeniu (de ex. acţiunea pe sistemul nervos central sau vegetativ).

În principal, acţiunea substanţelor medicamentoase se exercită fie asupra secreţiilor digestive (gastrice, duodenale, pancreatice, biliare), fie asupra motilităţii tubului digestiv. Efectul lor este de stimulare, de substituţie sau de inhibare a secreţiilor digestive sau de stimulare sau inhibare a motilităţii.

Alte substanţe medicamentoase sînt „protectoare", fie pentru mucoase (de ex. pentru mucoasa gastrică) sau „hepatoprotectoare"; altele sînt folosite pentru combaterea doar a efectelor unor dereglări funcţionale (de secreţie, motilitate) sau a unor leziuni organice.

În sfîrşit, medicaţia tubului digestiv cuprinde şi substanţe antiinfecţioase, antiparazitare, antitumorale, antilitiazice sau substanţe utilizate în scop diagnostic (substanţe de contrast sau pentru explorări funcţionale).

Cele mai multe dintre aceste substanţe medicamentoase sînt prezentate la alte capitole, în funcţie de acţiunile lor farmacologice principale.

În acest capitol, vor fi prezentate doar medicamentele care acţionează asupra secreţiilor sau motilităţii digestive, „antisepticele" intestinale şi „hepatoprotectoarele".

Scanned with OKEN Scanner

SUBSTANȚE CARE INFLUENȚEAZĂ SECREȚIILE DIGESTIVE

SUBSTANȚE CARE STIMULEAZĂ SECREȚIILE DIGESTIVE

Secreția gastrică (de acid clorhidric și gastrină) este declanșată prin acte reflexe (centrale sau locale) ale căror impulsuri aferente sînt reprezentate de: stimuli psihici (de ex. vederea, mirosul, gustul alimentelor sau gîndul la alimentație), distensia gastrică, substanțe chimice. Stimulanții majori ai secreției gastrice sînt acetilcolina (și alte substanțe parasimpaticomimetice) și gastrina.

Calea efectoare a reflexelor centrale sau locale este reprezentată de nervul vag și căile colinergice. În final, secrețiile digestive sînt controlate prin interacțiunea stimulatorilor și inhibitorilor lor.

Substanțele parasimpatomimetice nu sînt folosite în practica clinică pentru stimularea secreției gastrice, întrucît acțiunile lor principale sînt de altă natură.

Alcool etilic, în soluție de 5—10%, stimulează secreția gastrică prin acțiune locală, fiind folosit pînă în ultima vreme ca „prînz de probă".

Cafeina stimulează secreția gastrică prin acțiune centrală și prin reflexe locale, declanșate de gustul ei amar. Nu este bine să fie administrată bolnavilor cu hipersecreție gastrică.

Histamina, administrată subcutanat, stimulează puternic secreția gastrică (volumul secreției și cantitatea de acid clorhidric). Ea acționează prin stimularea celulelor glandulare parietale din zona fundică a stomacului.

Produsul românesc (*Histamina*) este prezentat sub formă de fiole de 1 ml, conținînd soluție injectabilă în concentrație de 1‰ (1 mg/ml) și de 0,1‰ (0,1 mg/ml).

Este folosită pentru efectuarea chimismului gastric și, în mod special, pentru determinarea secreției maximale. Doza de folosit variază între 0,01 mg/kilocorp (10 micrograme) și maximum 0,04 mg/kilocorp (40 micrograme).

Substanțele amare sînt alcaloizi sau glicozizi din diferite plante care stimulează reflex apetitul și secreția gastrică datorită gustului lor amar. Se administrează cu 20—30 minute înainte de mese, sub formă de tincturi (frecvent tincturi compuse) sau ca siropuri tonice.

Eficacitatea terapeutică a substanțelor amare este relativ slabă, ceea ce explică și utilizare lor limitată.

Astfel, este *tinctura amară* — o tinctură compusă preparată din frunze de trifoi, flori de fierea pămîntului, rădăcini de gențiana, coji de portocale, frunze de pelin și prezentată în flacoane de 150 ml. Se administrează, la adult, în doză de 3—10 ml pe zi cu 20—30 minute înainte de masă. La copii, se administrează cîte 1/4 ml pe an de vîrstă.

Scanned with OKEN Scanner

Un produs de sirop tonic (*Hecogen*) conţine extract de ficat, tinctură de genţiană, tinctură de cola şi glicerofosfat de sodiu. Se foloseşte pentru tratamentul anorexiei, debilităţii fizice şi în convalescenţa unor boli; doza, pentru adult, este de 3—5 linguriţe pe zi, de administrat înainte de mese; pentru copiii mai mari de 2 ani, doza este de 2 linguriţe pe zi.

COLERETICE ŞI COLECISTOKINETICE

Aceste substanţe medicamentoase, de origine animală, vegetală sau sintetică, au mecanisme de acţiune diferite.

Substanţele coleretice cresc cantitatea de bilă secretată de ficat, producînd, deseori, o bilă mai diluată (acţiune hidrocoleretică) şi uneori o bilă de concentraţie normală.

Substanţele colecistokinetice măresc cantitatea de bilă eliminată în intestin, prin stimularea motilităţii veziculei biliare (pe care astfel o „golesc") şi, în acelaşi timp, prin relaxarea sfincterului Oddi.

Grăsimile (untul, smîntîna, gălbenuşul de ou) au o astfel de acţiune colecistokinetică, fiind întrebuinţate pentru drenaje biliare sau pentru proba Boyden (din cursul explorării radiologice a veziculei şi căilor biliare).

Unele substanţe medicamentoase sînt coleretice sau colecistokinetice. Altele posedă ambele acţiuni, dar în grad diferit. În general, produsele farmaceutice au în compoziţia lor o substanţă cu efect coleretic şi una cu efect colecistokinetic.

Substanţele coleretice şi colecistokinetice au următoarele indicaţii: diskinezie veziculară hipotonă, hipotonie veziculară după intervenţii chirurgicale pe căile biliare sau ca sechelă după hepatite virale acute, colecistopatii sau angiocolite cronice, constipaţie cronică prin hipocolie.

Contraindicaţii: diskinezie veziculară hipertonă, colici biliare recente (litiază biliară), icter obstructiv, inflamaţii acute ale căilor biliare (angiocolite şi colecistite acute), hepatite virale (în perioada de început a bolii), gastroenterocolite acute.

Cinarina este principiul activ al unui coleretic de origine vegetală (extract apos deproteinizat din frunzele de (*Cynara scolimus*). Produsul românesc care conţine cinarina (*Anghirol*) este prezentat sub formă de soluţie pentru uz intern şi sub formă de drajeuri. Este bine suportat, reacţiile adverse fiind rare (senzaţie de căldură, ameţeli, greţuri).

Eficacitatea terapeutică este relativ slabă şi greu de apreciat. La adult, în prima săptămînă de tratament se administrează de 3 ori/zi cîte 10 picături; în a doua săptămînă, de 3 ori/zi cîte 20 picături; în a treia săptămînă, de 3 ori/zi cîte 30 picături. Drajeurile se administrează cîte 2 de 3 ori/zi. La copil, doza variază după vîrstă: de 2 ori/zi

Scanned with OKEN Scanner

cîte 3 picături pentru copiii între 3—7 ani; de 3 ori/zi cîte 3 picături pentru copii între 7—10 ani; 1/2 din doza pentru adult pentru copii între 10—15 ani.

Cura de tratament durează 15—20 de zile, putînd fi repetată după o pauză de 1 lună de zile.

Extractul de boldo (avînd ca principiu activ boldina) este un coleretic slab, dar bine tolerat. Numai după doze mari poate produce diaree și vărsături.

Produsul românesc (*Boldocolin*), prezentat sub formă de soluție pentru uz intern, conține pe lîngă extract de boldo, acid salicilic și carbonat de magneziu.

Se administrează, la adulți și copii mai mari de 7 ani, cîte 3 linguriţe/zi, în puțin ceai sau sifon, cu o jumătate de oră înaintea meselor principale, după care bolnavul stă o jumătate de oră în decubit lateral drept.

Feniletilcarbinolul este un coleretic de sinteză, activ și bine tolerat. Produsul românesc (*Carbicol*), prezentat sub formă de capsule care conțin 0,1 g feniletilcarbinol și 0,2 g ulei de parafină, se administrează numai la adulți, cîte 2—3 capsule/zi în timpul meselor principale.

Bila uscată de bou este un bun coleretic. Produsul românesc (*Colebil*), prezentat sub formă de drajeuri, conține pe lîngă bilă de bou, salicilat de sodiu (coleretic ușor) și metenamină (antiseptic slab).

La adult, se administrează 1—3 drajeuri, de 3 ori/zi, după mese. Pentru copii mai mari de 7 ani, doza este de 1 drajeu de 3 ori/zi.

Acidul dehidrocolic este un foarte bun coleretic, ușor laxativ și diuretic. Produsul românesc (*Fiobilin*), prezentat sub formă de comprimate (0,25 g acid dehidrocolic/comprimat), este bine tolerat pe cale orală, producînd rareori colici abdominale și diaree.

Doza pentru adult este de 1—2 comprimate de 3 ori/zi după mese, timp de 15—20 zile. Pentru copilul mai mare de 7 ani, doza este de 1/2—1 comprimat de 1—2 ori/zi.

Sulfatul de magneziu asociat cu peptona constituie un medicament cu acțiune colecistokinetică. Preparatul românesc (*Peptocolin*), prezentat sub formă de granule (conține la 100 g granule, 20 g sulfat de magneziu și 5 g peptonă), are o toleranță digestivă bună; uneori, poate produce pirozis din cauza peptonei, substanță ușor alterabilă.

Doza zilnică, pentru adult, este de 1—2 linguriţe solubilizate în 150 ml apă călduță; se administrează dimineața, pe nemîncate, după care bolnavul stă 15 minute în decubit lateral drept. La copiii mai mari de 5 ani, doza zilnică este de 1/2—1 1/2 linguriţe, în 100 ml apă călduță, administrată în aceleași condiții.

Sulfatul de magneziu sub formă de soluție 20%, introdus intraduodenal, prin sondă, produce o „golire" a veziculei biliare prin relaxarea sfincterelor biliare, fără să influențeze motilitatea veziculară. Este fo-

Scanned with OKEN Scanner

losit pentru tubaje duodenale, în tratamentul diskineziilor veziculare şi al colecistopatiilor cronice.

Sorbitolul este un polialcool de origine vegetală, coleretic şi slab colecistokinetic în doză mică; este şi diuretic şi laxativ osmotic. Se administrează, la adult, cîte 1—3 pachete (5 g)/zi în jumătate pahar cu apă, înainte de mese.

Un preparat complex, conţinînd mentol, menton, pinen, borneol, lineol (Rowachol), prezentat sub formă de soluţie, are acţiune de stimulare a secreţiei biliare şi efecte antispastice. Este folosit în special pentru tratamentul de lungă durată al bolnavilor cu litiază biliară. Doza, pentru adult, este de 3—5 picături de 4—5 ori/zi, administrată cu 15—20 minute, înainte de mese, pe o bucăţică de zahăr.

SUBSTITUENTE ALE SECREŢIILOR DIGESTIVE

Aceste substanţe medicamentoase sînt folosite în unele boli digestive (gastrice, pancreatice) sau extradigestive şi în stări postoperatorii (colecistectomie, pancreatectomie, gastrectomie), în care există o insuficienţă digestivă (de ex. de acid clorhidric, pepsină, fermenţi pancreatici sau duodenali).

Acidul clorhidric diluat poate constitui o medicaţie substitutivă în hipoclorhidrii. Ameliorează simptomele datorate unui deficit parţial de aciditate, dar nu influenţează anaclorhidria (de ex. din anemia Biermer sau din neoplaziile gastrice).

Se foloseşte sub formă de acid clorhidric diluat, oficinal, în soluţie 10%, în doză de 2—4 ml într-un pahar cu apă; se administrează în timpul meselor, durata tratamentului fiind scurtă.

Pepsina este un ferment proteolitic, obţinut din mucoasa stomacului de porc şi folosit sub formă de pulbere sau comprimate în doză de 0,2—0,5 g după mesele principale.

Pepsina este activă în pH acid, motiv pentru care se asociază în soluţie de 1—3% cu acid clorhidric diluat sau cu alt acid. O astfel de asociere este produsul românesc *Acidopeps*, prezentat sub formă de comprimate care conţin 0,5 g acid glutamic hidrocloric şi 0,1 g pepsină 1%, produs indicat în hipo- şi anaclorhidrii (de ex. din anemia Biermer), în diaree gastrogene. Este contraindicat bolnavilor cu hiperaciditate gastrică, ulcer gastric sau duodenal.

În general, este bine tolerat. Reacţiile adverse sînt rare şi apar numai după doze mari (greţuri, vărsături, diaree, agitaţie).

La adult, se administrează cîte 1—3 comprimate de 3 ori/zi, înainte sau în timpul meselor. La copii (între 3—15 ani), doza este de 1/4—1/2 comprimat de 3 ori/zi.

Fermenţii proteolitici, lipolitici şi amilolitici — tripsina, lipaza, amilaza, secretaţi de pancreasul exocrin, sînt indicaţi ca medicaţie sub-

stitutivă în insuficiențele pancreasului exocrin, în colecistopatii și ca adjuvanți în tratamentul colitelor și enterocolitelor, în meteorismul abdominal, pentru pregătirea bolnavilor în vederea explorărilor radiologice sau intervențiilor chirurgicale pe abdomen.

Produsul românesc *Triferment*, conținînd tripsină, lipază și amilază, este prezentat în drajeuri: doza, la adult, este de 3—6 drajeuri/zi, iar la copil, de 1—2 drajeuri/zi, în timpul meselor sau după mese.

Un alt produs (Cotazim-forte); prezentat sub formă de drajeuri care conțin pe lîngă tripsină, lipază, amilază și celuloză și extract purificat de bilă, și un produs asemănător (Festal), prezentat sub formă de drajeuri cu conținut asemănător (lipază, amilază, proteaze pancreatice, hemicelulază și bilă uscată, purificată, de bou), sînt folosite ca medicație substitutivă (în insuficiența de producere a fermenților pancreatici sau duodenali) și ca substanțe coleretice cu aceleași indicații ca și produsul românesc.

Aceste produse se administrează, la adult, în doză de 1—2 drajeuri de 3 ori/zi, în timpul meselor sau imediat după mese. Se recomandă a fi ingerate cu puțină apă, fără să fie sfărîmate în gură (sucul gastric acid le reduce activitatea).

SUBSTANȚE CARE INHIBĂ SECREȚIILE DIGESTIVE

Secreția gastrică de acid clorhidric și pepsină este crescută peste limitele normale, în multe stări patologice, generatoare de simptome neplăcute sau complicații grave (de ex. hiperaciditate gastrică, ulcer duodenal, ulcer gastric).

Astfel, apariția ulcerului (boală frecventă) este, pe lîngă mulți alți factori, în ultimă instanță, dependentă de gradul secreției acide (sau al „agresiunii clorhidropeptice"), în raport cu rezistența mucoasei duodenale sau gastrice.

Din această cauză, în practica clinică se folosesc substanțe medicamentoase în scopul diminuării sau inhibării hipersecreției acide.

Folosirea lor rațională constituie, de multe ori, baza terapiei antiulceroase.

Inhibitorii specifici ai secreției gastrice sînt secretina și colecistokinina, hormoni eliberați în duoden, sub influența alimentelor acide și grase care pătrund în lumenul duodenal. Utilizarea lor în terapeutică rămîne, încă, o problemă de viitor.

Hipersecreția gastrică poate fi influențată, în afară de inhibitorii specifici și prin următoarele măsuri terapeutice: eliminarea stimulilor psihici, mecanici, chimici ai secreției; prin regim igienodietetic; sedative, tranchilizante; eliminarea, prin tratament chirurgical, a glandelor secretoare; diminuarea secreției acide, prin substanțe anticoliner-

Scanned with OKEN Scanner

gice; administrarea de substanţe antiacide (neutralizante, alcalinizante) şi de substanţe protectoare ale mucoasei gastrice şi duodenale.

Substanţele medicamentoase folosite în mod curent în acest scop sînt următoarele:

Deprimante ale sistemului nervos central (vezi „Medicaţia sistemului nervos central").

Aceste substanţe diminuă, moderat sau discret, hipersecreţia gastrică prin înlăturarea stimulilor psihici ai acestei secreţii. Se asociază tratamentului antiulceros ca atare sau intră în compoziţia unor preparate antiacide.

Substanţe parasimpatolitice (vezi „Sistemul nervos vegetativ")

Aceste substanţe scad secreţia gastrică prin inhibarea stimulului colinergic al secreţiei. Efectul antisecretor, pentru care sînt aici utilizate, depinde de preparat, de doză şi de calea de administrare.

Acest grup de substanţe diminuă mai ales secreţia gastrică nocturnă, secreţia postprandială şi cea bazală (interprandială), fără să influenţeze însă semnificativ evoluţia bolii ulceroase.

Reacţiile adverse după doza terapeutică sînt frecvente şi constau din: uscăciunea mucoaselor, disurie, constipaţie, tulburări de vedere (prin efectul cicloplegic şi midriatic), tahicardie, cefalee, excitaţie şi, uneori, erupţii alergice.

Indicaţii: ulcer duodenal în puseu acut, ulcer gastric cu hiperaciditate demonstrată (pentru efectul antisecretor, dar mai ales pentru cel antispastic).

Contraindicaţii: glaucom, retenţie acută de urină, coronaropatii severe, stenoză pilorică, hipertrofie (sau adenom) de prostată, hemoragii digestive superioare recente, reflux gastroesofagian.

Se administrează seara, la culcare (bolnavilor cu dureri nocturne) sau cu 30 de minute înainte de mese, pentru scăderea secreţiei postprandiale.

Se folosesc ca atare sau asociate cu antiacide, în preparate mai complexe. Substanţele parasimpatolitice mai utilizate pentru efectul antisecretor sînt:

Atropina scade, după doze terapeutice maxime, volumul şi aciditatea totală a sucului gastric, fără a o suprima. Acţiunea antisecretorie se menţine 3—4 ore. Efectul este mai bun la bolnavii cu hipersecreţie accentuată.

Se administrează cîte 0,5 mg (500 microorganisme) sulfat de atropină, de trei ori pe zi sau 1 mg seara, în injecţii subcutanate.

Preparate de belladonă: pulberea, extractul şi tinctura de belladonă au un conţinut diferit de alcaloizi. Astfel, o cantitate de 0,3 mg de atropină se găseşte în: 0,1 g pulbere sau în 0,02 g extract sau în 1 ml (46 de picături) de tinctură de belladonă.

Scanned with OKEN Scanner

Preparatele de belladonă se asociază cu antiacidele în pulberi compuse sau în diferite produse farmaceutice.

Alte preparate cu acţiune antisecretorie, mai electivă, sînt obţinute prin sinteză sau prin prelucrarea chimică a atropinei:

Propantelina (Neopepulsan) este o bază cuaternară de amoniu, cu acţiune parasimpatolitică şi slab deconectantă neuroganglionară, cu efecte antisecretorii şi antispastice.

Este prezentată în comprimate de 0,05 g (forte) şi de 0,015 g.

Indicaţiile şi contraindicaţiile sînt cele ale substanţelor parasimpatolitice.

Se administrează, la adult, ca doză iniţială, 0,015 g de 3 ori/zi şi 0,03 g seara la culcare. Doza poate fi treptat crescută la 0,03—0,04 g de 4 ori/zi.

ANTIACIDE

Sînt substanţe medicamentoase care acţionează prin efect local, oferind o modalitate directă de combatere a hiperaciditătii gastrice. Ele constituie o medicaţie pur simptomatică, fără să vindece sau să răărească puseurile acute ale bolii ulceroase.

Acţiunea lor este limitată prin evacuarea ritmică a stomacului, ceea ce impune administrarea frecventă la 1—1$^1/_2$ oră după mese.

Substanţele antiacide sînt folosite, de obicei, în pulberi compuse după efectul secundar laxativ sau constipant şi după toleranţa bolnavului. Sînt asociate între ele sau şi cu substanţe parasimpatolitice în diferite preparate farmaceutice.

După modul lor de acţiune se împart în: alcalinizante, neutralizante, absorbante şi protectoare.

Substanţele alcalinizante sînt substanţe solubile în apă şi în sucul gastric acid. Administrate în exces, se dizolvă şi alcalinizează conţinutul gastric. Prin resorbţia lor, pot modifica rezerva alcalină a organismului.

Bicarbonatul de sodiu prezentat sub formă de pulbere sau comprimate de 0,5 g, este o substanţă alcalinizantă cu acţiune imediată, dar de scurtă durată. Este antiacid prin acţiunea neutralizantă asupra sucului gastric hiperacid. În doză mai mare, alcalinizează conţinutul gastric producînd o creştere secundară, compensatorie, de acid clorhidric. Este relativ bine tolerat. Reacţiile adverse constau din: distensie gastrică datorită eliberării de bioxid de carbon, din descompunerea bicarbonatului; alcaloză sistemică (după doze mari); hiperaciditate secundară. Administrat timp îndelungat, împreună cu carbonatul de calciu şi alte alcaline (de ex. lapte) determină sindromul „lapte-alcaline“, manifestat clinic prin hipercalcemie, litiază renală, calcificări metastatice renale şi chiar insuficienţă renală.

Scanned with OKEN Scanner

Indicații: ulcer duodenal și gastric (cu hiperaciditate), acidoză metabolică și ca adjuvant în tratamentul gutei.

Contraindicații: hipoclorhidrie, alcaloză și insuficiență renală.

Pentru acțiunea alcalinizantă, se administrează, la adult, în doză de 2—4 g/zi, după mese.

Substanțele neutralizante sînt substanțe insolubile în apă, dar solubile în acid clorhidric și care neutralizează aciditatea gastrică. Administrate în exces nu alcalinizează conținutul gastric și nu modifică rezerva alcalină.

Carbonatul de calciu este o substanță neutralizantă folosită pentru tratamentul bolnavilor cu hiperaciditate gastrică. Administrat în exces, trece în intestin și are un efect constipant, util în afecțiuni diareice acute.

Se administrează, la adult, sub formă de pulberi simple sau compuse în doză de 10—20 g/zi. Efectul constipant (dacă nu este dorit) se poate combate prin administrarea, în doză corespunzătoare, de oxid de magneziu. La bolnavii cu insuficiență renală cronică, carbonatul de calciu va fi administrat cu prudență și nu pe durată mare de timp, deoarece poate produce reacții adverse uneori grave (de ex. hipercalcemie).

Oxidul de magneziu (magnesia usta) este substanța cu cea mai puternică acțiune neutralizantă, avînd în același timp efect protector și laxativ (care poate fi combătut cu carbonat de calciu).

Se administrează ca atare sau în pulberi compuse, în doză de 0,5—1 g de 4—5 ori pe zi.

Carbonatul bazic de magneziu are aceleași proprietăți și indicații ca și oxidul de magneziu. Este asociat cu carbonat de calciu și trisilicat de magneziu într-un produs românesc (*Dicarbocalm*), prezentat sub formă de comprimate; se administrează, la adult, în doză de 1—4 comprimate/zi (la o oră după masa de prînz și de seară), care vor fi lăsate să se topească în gură sau vor fi sfărîmate. (! Nu vor fi înghițite ca atare.)

Peroxidul de magneziu, prezentat sub formă de pulbere sau comprimate de 0,5 g (*Peromag*), este un slab neutralizant al acidității gastrice. Se folosește în doză de 1—3 g/zi, ca pulbere, sau cîte un comprimat de 4—6 ori/zi.

Trisilicatul de magneziu are efect neutralizant mai slab, dar care se instalează treptat și este de durată mai mare comparativ cu carbonatul și oxidul de magneziu; în același timp, are și proprietăți adsorbante. Preparatul românesc (*Trisilicalm*), prezentat sub formă de comprimate a 0,5 g, se administrează, la adult, în doză de 2 comprimate de 3—4 ori/zi, după mese, doză care poate fi redusă apoi la 1 comprimat de 3 ori/zi.

Scanned with OKEN Scanner

Compușii de magneziu sînt contraindicați la bolnavii cu insuficiență renală sau cu afecțiuni diareice.

Hidroxidul de aluminiu (Alucol) este un bun neutralizant și cu efect inhibitor asupra pepsinei. Clorura de amoniu, rezultată din reacția cu acidul clorhidric, trece în intestin, unde formează săruri bazice de aluminiu, neresorbabile. Administrat timp mai îndelungat, poate produce un deficit de fosfor prin împiedicarea absorbției intestinale a acestuia din urmă.

Se administrează în pulberi simple sau compuse, în doză de 0,5—2 g după fiecare masă.

Un preparat (*Calmogastrin*), care conține hidroxid de aluminiu și extract de belladonă, este prezentat sub formă de comprimate, fiind indicat în tratamentul bolnavilor cu ulcer duodenal, hiperaciditate gastrică și ca medicament „protector" gastric, în tratamentul cu hormoni glucocorticoizi. Este contraindicat bolnavilor cu hipoaciditate sau achilie gastrică și în glaucom. Se administrează, la adult, cîte 1—2 comprimate de 3 ori pe zi, înainte de mese.

Un alt preparat cu hidroxid de aluminiu (*Ulcomplex*), prezentat în comprimate, conține în plus meprobamat și butilscopolamină. Prin componentele lui, are acțiune neutralizantă, tranchilizantă și spasmolitică. Se administrează cîte un comprimat de 3 ori/zi, după mese. Contraindicațiile sînt cele comune substanțelor antiacide și anticolinergice.

Substanțele absorbante și protectoare sînt substanțe insolubile în apă și în acid gastric, inerte din punct de vedere chimic, dar care datorită suprafeței lor mari de contact acționează ca pansamente gastrice.

Caolinul sau bolus alba, obținut prin purificarea argilei, este un silicat hidratat de aluminiu, cu efect absorbant și constipant.

Este indicat ca „pansament" gastric, sub formă de pulbere, în doză de 5—10 g/zi.

Un preparat (Gelusil-lac), conținînd silicat de magneziu, aluminiu hidratat și pulbere de lapte degresat este prezentat sub formă de comprimate; se administrează cîte un comprimat (care se mestecă sau se lasă să se topească în gură) de 2—4 ori/zi, la adult. Acțiunea protectoare, absorbantă și neutralizantă se instalează în scurt timp și este de durată relativ mare. Nu are acțiune sistemică și nu influențează tranzitul intestinal.

Fosfatul de aluminiu, coloidal, asociat cu pectine și agar-agar (Phosphalugel), prezentat sub formă de plicuri cu 20 g suspensie, constituie un bun „pansament" gastric și adsorbant. Se administrează cîte 1—2 plicuri de 2—3 ori/zi.

Bismutul subnitric este o substanță slab adsorbantă și antidiareică. Dacă se administrează bolnavilor cu obstrucții intestinale, produce fe-

Scanned with OKEN Scanner

nomene toxice manifestate prin methemoglobinemie şi colaps, prin formarea de nitriţi, sub acţiunea florei intestinale.

Se foloseşte sub formă de pulbere divizată, suspensie cu caolin sau este asociat în unele preparate farmaceutice.

Se administrează cîte 5 g de 2—3 ori/zi, pe stomacul gol.

Un preparat românesc (*Ulcerotrat*), prezentat sub formă de comprimate, conţine pe lîngă bismut subnitric şi carbonat de magneziu, bicarbonat de sodiu, *cortex frangulae* şi *radix calami*, avînd efecte alcalinizante, neutralizante şi adsorbante. Se administrează, la adult, cîte 2 comprimate, imediat după mese. La copii (între 7—15 ani), doza este de 1/2—1 comprimat de 3 ori/zi, după mese.

Bicarbonatul bazic de bismut, cu acţiune asemănătoare bismutului subnitric, se administrează în doză de 5 g/zi, divizată în cîteva prize.

Bismutul carbonic intră şi în componenţa unui preparat (*Gastrosedol*) prezentat sub formă de granule, care mai conţine şi cărbune medicinal, magnezie carbonică şi silicat hidratat de aluminiu, avînd deci acţiune adsorbantă şi laxativă.

Se administrează, la adult, cîte 2—3 linguriţe/zi, iar la copii (între 7 şi 15 ani), cîte 1/2—1 linguriţă/zi.

Compuşii bismutului colorează scaunul în negru, fapt care îngreunează recunoaşterea unei eventuale hemoragii digestive (melenă), motiv care alături de slaba eficacitate le limitează utilizarea.

Fibrina uscată de bou sub formă de pulbere are, pe lîngă acţiunea protectoare asupra mucoasei gastrice, şi un efect antiacid. Prin formarea unui gel, datorită îmbibării cu suc gastric, scade aciditatea gastrică postprandială pentru aproximativ 4 ore. În acelaşi timp, datorită creşterii de 3—4 ori a volumului fibrinei, scade apetitul, motiv pentru care este întrebuinţată în tratamentul obezităţii prin polifagie.

Preparatul românesc (*Gastrofibran*) se administrează în tratamentul ulcerului, la adult, în doză de 1—2 comprimate, de 3 ori/zi, între mese.

SUBSTANŢE CARE INFLUENŢEAZĂ MOTILITATEA DIGESTIVĂ

SUBSTANŢE CARE STIMULEAZĂ MOTILITATEA DIGESTIVĂ

SUBSTANŢELE PARASIMPATOMIMETICE

Substanţele parasimpatolitice acţionează prin intermediul sistemului nervos vegetativ (vezi „Sistemul nervos vegetativ").

Neostigmina este întrebuinţată pentru stimularea motilităţii intestinale la bolnavii cu ileus paralitic sau după vagotomie, fiind contrain-

Scanned with OKEN Scanner

dicată bolnavilor cu ileus mecanic, peritonită, astm bronşic, miastenie congenitală.

Produsul românesc (*Miostin*) este prezentat sub formă de comprimate de 0,015 g şi sub formă de fiole de 1 ml, care conţin o soluţie apoasă injectabilă 0,05% (0,5 mg/fiolă).

Se administrează, la adult, în doză de 1—2 comprimate/zi *per os*, sau de 1/2—2 fiole/zi, în injecţii intramusculare sau subcutanate.

VOMITIVE

Substanţele vomitive sau emetizante acţionează prin mecanism central, stimulînd centrul bulbar al vomei (de ex. *apomorfina*) sau prin mecanism periferic (de ex. *ipeca*).

Ele sînt rar şi limitat folosite, datorită multiplelor acţiuni şi reacţii adverse.

LAXATIVE ŞI PURGATIVE

Substanţele care uşurează sau produc evacuarea scaunului sînt denumite, după intensitatea acţiunii lor, laxative (acţiune blîndă), purgative (acţiune moderată) şi drastice (acţiune puternică). Substanţele purgative (înţelegînd şi laxativele) stimulează întreg tractul intestinal sau numai unele segmente. Ele acţionează prin mecanisme fizice (osmotice, creştere a volumului conţinutului intestinal, lubrefiere) sau chimice (iritaţie locală).

Timpul de latenţă pînă la producerea efectului purgativ depinde de preparat şi de doză, fiind în general de 6—10 ore; din acest motiv se recomandă să fie administrate seara, înainte de culcare.

Reacţii adverse (relativ frecvente): colici abdominale, uterine, constipaţie secundară, pierderi (uneori mari) de apă şi electroliţi, fenomene de enterocolită acută, congestie pelvină.

Sînt folosite în tratamentul constipaţiei cronice prin hipotonie sau hiporeflexie intestinală, la oameni vîrstnici sau sedentari, precum şi la bolnavi cu fisuri anale, hemoroizi, hernii (pentru favorizarea producerii unor scaune moi, neiritante local). Mai pot fi folosite după unele tratamente antihelmintice sau ca adjuvante în tratamentul retenţiei hidrosaline (edeme) pentru completarea acţiunii substanţelor diuretice.

Contraindicaţii: afecţiuni digestive acute, constipaţie spastică, insuficienţă cardiacă sau renală gravă, graviditate, perioada ciclului menstrual.

Scanned with OKEN Scanner

PURGATIVE CARE FAVORIZEAZĂ PROGRESIA BOLULUI FECAL

Glicerina, sub formă de supozitoare, este un laxativ blînd, folosit în special pentru copii, cîte un supozitor, la nevoie.

Uleiul de parafină, datorită eliminării lui integrale prin scaun, lubrifiază conţinutul intestinal şi uşurează evacuarea acestuia. Este întrebuinţat în doză de 15—30 ml, o dată seara, la bolnavi cu fisuri anale, hemoroizi sau recent operaţi.

PURGATIVE CARE MĂRESC CONŢINUTUL INTESTINAL

Mucilagiul vegetal din alga Carageen (*Galcorin*) are proprietatea de a-şi mări volumul şi de a stimula, reflex, peristaltismul intestinal. În acelaşi timp, are şi o acţiune lubrifiantă.

Se administrează, la adult, cîte 3—6 linguriţe/zi, iar la copii cîte 1—3 linguriţe/zi, în 3 prize, înainte de mese, în puţină apă îndulcită, compot sau lapte, fiind indicat pentru tratamentul constipaţiei cronice ca laxativ blînd. Pentru tratamentul de întreţinere, se administrează 1—2 linguriţe/zi înaintea micului dejun.

Purgativele saline stimulează reflex peristaltismul prin creşterea conţinutului intestinal datorită reţinerii echivalentului osmotic de apă (mecanism osmotic).

Sulfatul de magneziu sau *de sodiu* (purgative saline) se administrează, la adult, în doză de 15—30 g într-un pahar cu apă pe cale orală, avînd efect în 2—4 ore.

PURGATIVE IRITANTE

Uleiul de ricin, după saponificare în prezenţa sărurilor biliare, eliberează în intestinul subţire acid ricinoleic, care produce o iritaţie a mucoasei intestinale, avînd drept consecinţă stimularea peristaltismului şi grăbirea tranzitului intestinal.

Are un gust neplăcut, din care cauză nu este întotdeauna bine tolerat. Se administrează cîte 5—20 ml, o dată, cînd se urmăreşte eliminarea rapidă a scaunului.

Compuşii antrachinonici din compoziţia unor extracte vegetale (avînd o acţiune iritantă) reprezintă substanţa activă dintr-un produs românesc (*Cortelax*), prezentat în drajeuri. Se administrează cîte 1—3 drajeuri seara, numai la adulţi.

Oxifenisatina (*Fenisan*) este o substanţă laxativă, înrudită chimic cu fenolftaleina, care stimulează mai mult peristaltismul colic. Reacţiile adverse sînt relativ frecvente şi constau din tulburări renale, hepatotoxice, fenomene alergice. Folosită pe o durată de timp mai lungă, pro-

Scanned with OKEN Scanner

duce tablouri clinice asemănătoare cu hepatita acută sau cu hepatita cronică agresivă; aceste tablouri clinice regresează, de obicei, la întreruperea tratamentului. Datorită reacţiilor adverse, se recomandă renunţarea la acest laxativ.

Dioctilsulfosuccinatul de sodiu (*Sintolax*), o substanţă laxativă al cărei principiu activ este înrudit cu fenolftaleina, este prezentată sub formă de drajeuri şi sirop. La adult se administrează ca doză iniţială 2—3 drajeuri/zi, în 2—3 prize, apoi cîte un drajeu/zi, ca doză de întreţinere. Siropul se administrează cîte 4—6 linguriţe/zi. La copii (mai mari de 7 ani) se foloseşte doar siropul cîte 1/2 sau 1 linguriţă/zi.

Bisacodilul (Videx), o substanţă asemănătoare cu precedenta, se administrează, la adult, cîte 1—2 comprimate, înainte de culcare.

Fenolftaleina este o substanţă de sinteză (asemănătoare antrachinonei) solubilă în mediul alcalin intestinal şi cu acţiune stimulantă directă asupra colonului. O parte din substanţa administrată oral este reabsorbită şi urmează un circuit enterobiliar, care-i prelungeşte durata de acţiune. Cantitatea mică eliminată prin rinichi colorează în roşu urina alcalină.

Este relativ bine suportată, producînd (rar) erupţii, colici, vărsături.

Fenolftaleina constituie principiul activ (unic sau asociat cu alte purgative) al multor preparate farmaceutice:

Un preparat (*Ciocolax*), sub formă de comprimate, compus din ciocolată+fenolftaleină, se administrează, la adult, cîte 1/2—1 comprimat seara; la copiii mai mari de 3 ani, doza este de 1/4—1/2 comprimate.

Un alt preparat pe bază de fenolftaleină (*Lichior purgativ*) se administrează oral, iniţial o jumătate de flacon, apoi după 1—2 ore cealaltă jumătate. Nu se administrează copiilor.

O emulsie de fenolftaleină în ulei de parafină (*Purgofen*) se foloseşte numai la adulţi, cîte o jumătate de lingură seara.

Un alt preparat (*Laxatin*) conţine pe lîngă fenolftaleină, extract de frangulă şi atropină. Doza, pentru adult, este de 1—2 drajeuri, seara.

SUBSTANŢE CARE INHIBĂ MOTILITATEA DIGESTIVĂ

Motilitatea digestivă exagerată, întîlnită în multe afecţiuni digestive, poate fi diminuată de către substanţe cu acţiune directă asupra mucoasei intestinale (pe care o protejează de stimulii declanşanţi) sau care acţionează asupra musculaturii netede intestinale (acţiune directă sau prin intermediul sistemului nervos vegetativ).

Scanned with OKEN Scanner

Aceste substanţe împiedică producerea vărsăturilor. Ele acţionează central (asupra zonei chemoreceptoare sau a centrului bulbar), pe căile nervoase sau periferice, pe receptorii senzitivi.

Sînt folosite pentru combaterea vărsăturilor postmedicamentoase, postnarcotice, de sarcină toxică, precum şi în sindroame labirintice. Ele nu au acţiune antiemetică electivă (vezi „Sistemul nervos").

Clorpromazina (*Clordelazin*), derivat fenotiazinic (vezi „Neuroleptice şi tranchilizante"), este folosită ca antiemetic pe cale orală (0,025—0,05 g de 3 ori/zi, la adult, şi 0,001 g/kilocorp/zi, la copil) sau la nevoie pe cale intramusculară (la adult, 0,025 g/zi, iar la copil, 0,005—0,010 g/zi).

Proclorperazina (*Emetiral*), un derivat fenotiazinic cu acţiune antiemetică mai electivă, este prezentat sub formă de drajeuri şi supozitoare. Efectul antiemetic al supozitoarelor este mai valoros decît al drajeurilor, care pot fi expulzate prin actul vomei.

Contraindicaţiile şi reacţiile adverse, ca şi pentru clorpromazină, sînt cele ale fenotiazinelor (vezi „Fenotiazine").

Ca antiemetic, se administrează, la adult, cîte 2—3 supozitoare (a 0,025 g)/zi sau 3—4 drajeuri (a 0,005 g)/zi; la copilul mai mare de 6 ani, se administrează 1—3 supozitoare mici (a 0,005 g)/zi.

Tietilperazina (Torecan) este un derivat fenotiazinic cu acţiune antiemetică mai pronunţată decît a proclorperazinei.

Se administrează numai la adulţi, cîte 1—3 drajeuri/zi. În caz de intoleranţă orală (relativ frecventă), se administrează cîte o fiolă pe cale subcutanată, intramusculară, sau excepţional intravenoasă.

Metoclopramida (Reglan), prezentată sub formă de comprimate (0,01 g/comprimat) şi fiole (0,01 g/fiolă), are o acţiune antiemetică importantă şi, în acelaşi timp, acţiune antispastică şi de diminuare a motilităţii digestive.

La adult, se administrează în doză de 0,015—0,03 g/zi în 3 prize pe cale orală, înainte de mese; în cazuri deosebite se administrează şi pe cale intramusculară sau intravenoasă, în doză de 0,01—0,03 g/zi (1—3 fiole), în 3 prize. Doza la copil nu trebuie să depăşească 0,0005—0,001 g/kilocorp/zi şi va fi fracţionată în 3 prize la intervale de timp egale.

Reacţiile adverse, mai frecvente la depăşirea dozei recomandate, în special la copii, sînt asemănătoare cu acelea ale fenotiazinelor, cu excepţia somnolenţei. Cel mai adesea constau din agitaţie, hipertonie şi hiperexcitabilitate extrapiramidale, crize convulsive şi, mai rar, din aritmii cardiace.

Scanned with OKEN Scanner

De aceea se recomandă să se respecte întocmai posologia, doza să fie fracţionată în prize la intervale de timp egale şi să se evite asocierea cu derivaţi fenotiazinici.

ANTISPASTICE

Antispastice musculotrope, ca papaverina, sau **neurotrope,** ca atropina, scopolamina, parasimpatoliticele sintetice, sînt folosite pentru diminuarea motilităţii digestive la bolnavii cu ulcer, colită spastică, diskinezii veziculare hipertonice, colici abdominale (intestinale, biliare).

ANTIDIAREICE

În această grupă, sînt cuprinse substanţele medicamentoase care diminuă motilitatea digestivă şi care sînt folosite, pentru acest motiv, ca adjuvante în tratamentul afecţiunilor diareice acute.

Ele sînt medicamente cu acţiune simptomatică, tratamentul de bază al bolilor diareice acute fiind cel etiologic sau/şi patogenetic.

Substanţe absorbante şi protectoare ca **bismutul subnitric, caolinul** (vezi „Inhibantele secreţiilor digestive"), ca şi unele **substanţe mucilaginoase** (preparate dietetice, mere rase etc.) prin „protecţia" mucoasei gastrice faţă de stimulii iritanţi au o acţiune de diminuare a motilităţii intestinale şi, în consecinţă, un efect antidiareic.

Derivaţii de opiu, datorită conţinutului în morfină, cresc tonusul sfincterului anal şi diminuă peristaltismul intestinului subţire şi mai puţin al colonului.

Se folosesc sub formă de: **pulbere de opiu** (0,01—0,02 g); extract (0,005—0,01 g) sau **tinctură** (0,2 ml — 10 picături), pentru o dată, în faza acută a bolii şi în special la bolnavii cu incontinenţă a sfincterului anal.

Metoclopramida (Reglan) diminuă motilitatea digestivă, avînd concomitent acţiune antispastică şi antiemetică (vezi „Antiemetice").

Este indicată bolnavilor cu toleranţă digestivă la medicamente, boală ulceroasă, gastroduodenite, precum şi în pregătirea pentru explorări radiologice ale aparatului digestiv.

Se administrează, la adult, pe cale orală cîte 1/2—1 comprimat (a 0,01 g) de 3 ori/zi înainte de mese; în cazuri deosebite se administrează şi pe cale intramusculară sau intravenoasă, cîte o fiolă (a 0,01 g) la nevoie; doza se poate, eventual, repeta de încă 1—2 ori.

Scanned with OKEN Scanner

„ANTISEPTICE" INTESTINALE

Aceste substanţe sînt derivaţi halogenaţi de oxichinoleină sau oxichinaldină, care au o acţiune de împiedicare a multiplicării agenţilor patogeni.

Sînt substanţe neresorbabile, insolubile, care administrate pe cale orală, creează un mediu neprielnic multiplicării unor agenţi patogeni (bacterii, fungi, protozoare), limitîndu-le în mod puţin diferenţiat multiplicarea şi diminuînd, prin această acţiune, efectele lor patogene.

„Antisepticele" intestinale mai sînt denumite şi „eubiotice" deoarece nu au un anumit spectru de acţiune şi deci nu inhibă în mod deosebit anumite categorii de germeni.

Sînt folosite în tratamentul tulburărilor acute de tranzit intestinal de etiologie nespecifică; în tratamentul disbacteriozelor intestinale secundare antibioterapiei, precum şi al unor micoze şi parazitoze intestinale (lambliază, amibiază).

Dicloroxichinaldina (*Saprosan*) este prezentată sub formă de drajeuri de 0,1 g şi de microtablete de 0,01 g. Este bine tolerată pe cale orală şi nu produce reacţii adverse importante.

Se administrează, la adult, cîte 6—8 drajeuri/zi, iar la copil, o microtabletă/kilocorp/zi. Este indicat ca durata tratamentului să nu depăşească 10 zile.

Cliochinolul (*Vioform*) + *fanchinona* (*Entobex*) + *oxifenoniul* (*Antrenyl*) intră în compoziţia unui preparat (*Mexaform*) întrebuinţat ca „antiseptic" intestinal, prezentat sub formă de comprimate. Primele două substanţe au acţiune antibacteriană şi antiamibiană, iar cea de a treia are acţiune antispastică.

Mexaformul este, în general, mai puţin bine tolerat, iar reacţiile adverse sînt mai frecvente (greţuri, dureri abdominale). După doze mari şi/sau tratamente prelungite, poate produce accidente grave: neuropatia mielooptică subacută, nevrită optică, nevrite periferice etc.; Datorită conţinutului de iod (cliochinol) poate produce sensibilizări, fiind contraindicat bolnavilor cu hipertiroidism, afecţiuni renale sau hepatice avansate, sensibilizări la iod. Prezenţa în compoziţia lui a unei substanţe parasimpatolitice (oxifenoniul) îl contraindică bolnavilor cu glaucom, hipertrofie de prostată, stenoză pilorică, precum şi copiilor.

Se administrează numai adulţilor, în doze de 3—4 comprimate/zi; durata tratamentului nu trebuie să fie mai mare de 10 zile.

Un preparat asemănător, dar care nu conţine oxifenoniu, prezentat sub formă de suspensie (Mexaform P) este destinat uzului pediatric.

Scanned with OKEN Scanner

Posologie: la sugar, de 3—4 ori/zi cîte 5—10 picături; la preşcolar, de 4—5 ori/zi cîte 15—20 picături; la şcolar, de 4 ori/zi cîte 30—40 picături.

Un preparat mai complex (Mexase) conţine cliochinol, fanchinonă şi pancreatină (complex enzimatic proteolitic, lipolitic şi amilolitic), bromelină (substanţă proteolitică) şi acid dehidrocolic (coleretic). Din compoziţia preparatului, rezultă acţiunea antiseptică intestinală, substitutivă enzimatică şi coleretică.

Este indicat în tratamentul tulburărilor digestive acute sau cronice, asociate cu insuficienţă fermentativă pancreatică. Reacţiile adverse sînt relativ reduse (pirozis). Datorită conţinutului în iod (cliochinol) are aceleaşi contraindicaţii ca şi Mexaformul, putînd genera aceleaşi reacţii adverse.

Se administrează, la adult, în doză de 3—6 drajeuri/zi în 3 prize, în timpul meselor sau imediat după mese. Ca şi pentru Mexaform, tratamentul cu acest preparat nu trebuie să depăşească 10 zile.

Broxichinolina şi brombenzoxaldina intră în compoziţia unui alt „antiseptic" intestinal (Intestopan), mai activ şi care, datorită modului special de condiţionare („micronizat"), se dispersează uniform, în particule extrem de fine, în pliurile mucoasei intestinale. Se administrează în doză de 6—10 comprimate/zi, la adult; pentru copilul mai mare de 2 ani, doza este de 2—6 comprimate/zi, iar pentru copilul sub 2 ani, de $^1/_4$ comprimat/kilocorp/zi; comprimatele se vor administra sfărîmate, cu lapte, iaurt, ceai, doza zilnică fiind repartizată în 3—4 prize la intervale egale de timp; durata tratamentului nu va depăşi 10 zile.

„HEPATOPROTECTOARE"

Ficatul ocupă un loc central în organism avînd multiple funcţii: metabolice, digestive, antitoxice etc.

În diferite stări patologice (hepatita acută, cronică, ciroză hepatică, steatoză hepatică etc.), sînt afectate multe din funcţiile lui, în grad diferit, în raport cu natura procesului patologic.

Preparatele farmaceutice produse în speranţa ameliorării unor funcţii hepatice, „protecţiei" celulelor hepatice sau pentru favorizarea regenerării celulei hepatice, au fost denumite „hepatoprotectoare". Denumirea este improprie, deoarece toate aceste preparate, departe de a fi „hepatoprotectoare", au valoare terapeutică redusă, fiind indicate doar în cîteva situaţii clinice bine precizate.

Numărul acestor preparate este foarte mare. Majoritatea lor conţin vitamine din complexul „B", acizi aminaţi, baze azotate, acizi nucleici sau precursori ai acizilor nucleici.

Scanned with OKEN Scanner

Colina este un factor lipotrop cu acţiune în metabolismul fosfolipidelor şi al colesterolului. Este indicată în tratamentul steatozei hepatice şi al tulburărilor metabolismului lipidic sau al colesterolului.

Poate produce reacţii adverse asemănătoare excitaţiei vagale.

Preparatul românesc care conţine colină (*Colisan*), prezentat sub formă de soluţie pentru uz intern, se administrează, la adult, cîte 3—6 linguriţe/zi cu o oră înainte de mese, iar la copii (mai mari de 7 ani), cîte 1—3 linguriţe/zi în aceleaşi condiţii.

Inozitolul este un alt factor lipotrop cu acţiune în metabolismul colesterolului, în metabolismul glucidelor şi în contracţia musculară.

Este indicat tratamentul unor intoxicaţii (dar nu în intoxicaţiile cu tetraclorură de carbon), care predispun la steatoză hepatică. În doze mari, produce aritmii cardiace.

Preparatul românesc care conţine inozitol (*Tonozit*), prezentat sub formă de comprimate a 0,25 g, se administrează pentru prevenirea steatozei hepatice din unele intoxicaţii în doză de 4—8 comprimate/zi, la adult, şi de 1—2 comprimate/zi la copil.

Un preparat mai complex (*Mecopar-forte*), prezentat sub formă de drajeuri, conţine vitamine din complexul „B", inozitol, colină şi metionină. Este deci un complex de factori lipotropi, indicat în tratamentul steatozelor hepatice (alcoolice şi după unele intoxicaţii). Se administrează cîte 3 drajeuri/zi, la adult, şi cîte 1—2 drajeuri/zi la copil, în timpul meselor.

Arginina, aminoacid cu rol fundamental în ciclul ureei, este folosită în tratamentul insuficienţei hepatice acute cu hiperamoniemie deoarece diminuă concentraţia sanguină de amoniu.

Este prezentat în flacoane de 250 ml (*Arginină-sorbitol*), conţinînd arginină şi sorbitol, acesta din urmă fiind un „vehicul" pentru arginină şi sursă de energie (4 calorii/gram).

Se administrează cîte 10—20 ml/kilocorp/zi în perfuzie de 40 picături/minut, nu mai mult de 200 ml/oră.

Arginina şi acidul malic intră în compoziţia unui alt preparat (Rocmaline — désodée), prezentat în flacoane de 250 ml, şi care are aceleaşi indicaţii.

La adult, se administrau în doză de 250—1 000 ml/zi, în raport cu situaţia clinică şi amoniemia bolnavului.

Alfa-cetoglutaratul de ornitină (Ornicetil), prezentat sub formă de flacoane cu 5 g de pulbere liofilizată, se foloseşte cu „amoniofixator", cu aceleaşi indicaţii ca preparatele de mai sus. Conţinutul unui flacon se solubilizează cu 10—15 ml apă distilată sau alte soluţii izotonice (glucoză 5%, ser fiziologic), după care se diluează pînă la 100—250 ml cu acelaşi solvent. Se administrează în perfuzii intravenoase lente (40

Scanned with OKEN Scanner

de picături/minut), în doză de 10—50 g/zi, la adult, în funcție de gradul amoniemiei și starea clinică a bolnavului.

Asparatul de sodiu (0,25 g) și vitamina B_6 (0,125 g) intră în compoziția unui produs românesc (*Aspatofort*), prezentat sub formă de fiole de 10 ml. Pe lîngă efectul amoniofixator, are și efect stimulant asupra proteinogenezei și de protecție a echipamentului enzimatic hepatic. Indicații: hiperamoniemie, hepatite cronice.

Doza zilnică variază după vîrsta, starea clinică a bolnavului, precum și după gradul amoniemiei și este cuprinsă între 4—16 fiole. Se admnistrează în perfuzii venoase lente (2 fiole/oră), în soluție glucozată izotonică.

Precursorii acizilor nucleici (acid orotic, xantină, hipoxantină, adenină) sînt folosiți în tratamentul unor forme clinice de hepatită cronică și de ciroză hepatică.

Un astfel de preparat (Purinor) se administrează cîte 2—3 drajeuri/zi sau cîte 5—10 ml pe cale intravenoasă, lent, în funcție de natura bolii. Durata tratamentului este, de obicei, lungă (de mai multe săptămîni).

Un preparat care conține doar acid orotic (Lactinium), prezentat sub formă de comprimate (0,25 g/comprimat), este folosit în tratamentul unor hepatopatii, hipercolesterolemii, boli dismetabolice. Doza este diferită după natura bolii și vîrsta bolnavului.

Extractele hepatice — datorită conținutului în aminoacizi, baze purinice și pirimidinice, vitamine din complexul „B" au fost indicate, uneori, ca tratament de „susținere" a celulei hepatice. Practica clinică le-a infirmat însă valoarea terapeutică, reliefînd, în schimb, posibilitatea unor reacții adverse grave (de ex. autoîntreținerea procesului patologic, reacții alergice).

Astăzi, se folosesc foarte rar, în tratamentul unor anemii, datorită conținutului în vitamină B_{12}.

Preparatul românesc de extract hepatic (*Rovitrat*) este prezentat sub formă de fiole, care conțin extract de ficat concentrat și purificat, cu conținut de aproximativ 20 micrograme vitamină B_{12}. Se administrează cîte 3—6 fiole/săptămînă, injectat intramuscular profund doar pentru tratamentul unor anemii (vezi „Medicația bolilor de sînge").

*

Medicația aparatului digestiv cuprinde numeroase substanțe medicamentoase și încă mai multe preparate farmaceutice. Cel mai adesea, în tratament, se folosesc asocieri medicamentoase.

Scanned with OKEN Scanner

Valoarea terapeutică a multor preparate este deseori greu de apreciat în contextul terapeutic, iar alteori chiar îndoielnică. Din această cauză, substanţele medicamentoase respective trebuie folosite raţional, judicios, cu sobrietate şi simţ de răspundere.

Reacţiile adverse, uneori frecvente, alteori grave, impun cunoaşterea temeinică a fiecărei substanţe medicamentoase şi obligă la respectarea contraindicaţiilor absolute şi relative şi la urmărirea îndeaproape a tratamentului.

Scanned with OKEN Scanner

ANTISEPTICE ŞI DEZINFECTANTE

Prin **antisepsie** se înţeleg operaţiunile destinate prevenirii infecţiilor prin împiedicarea multiplicării sau distrugerii agenţilor infecţioşi de pe ţesuturile vii (tegumente, mucoase, cavităţi naturale care comunică cu exteriorul etc.).

Prin **dezinfecţie** se înţeleg metodele prin care sînt distruşi sau îndepărtaţi agenţii infecţioşi din mediu (apă, aer, spaţii de cazare), de pe obiecte, instrumente medicale, excrete sau alte materiale patologice.

Substanţele medicamentoase folosite în aceste scopuri sînt denumite „antiseptice" şi respectiv „dezinfectante". Ele au acţiune toxică neselectivă asupra celulelor agenţilor patogeni sau a celor umane; în consecinţă, indicele lor terapeutic este redus şi nu pot fi folosite pentru tratamente pe cale generală.

Antisepticele produc agenţilor patogeni modificări reversibile (inhibînd creşterea sau multiplicarea) sau ireversibile.

Dezinfectantele produc agenţilor patogeni (bacterii, fungi, virusuri) modificări instantanee şi ireversibile, indiferent de starea lor de activitate. Acţiunea lor este, deci, bactericidă, fungicidă sau virulicidă după felul agenţilor infecţioşi asupra cărora îşi exercită acţiunea.

Între susbstanţele dezinfectante sau antiseptice nu trebuie făcută o distincţie netă. Acţiunea antiseptică sau dezinfectantă a unei substanţe depinde de modul de întrebuinţare a acesteia, de concentraţia ei în mediu, de tipul de contact cu agentul patogen şi de felul agentului patogen.

Intensitatea acţiunii acestor substanţe se apreciază prin efectul distructiv (sau inhibant) asupra agenţilor patogeni. Ea se raportează la

Scanned with OKEN Scanner

acţiunea fenolului, primul antiseptic folosit în practică, de către Lister în 1867. Intensitatea acţiunii unui antiseptic sau dezinfectant se exprimă prin indicele fenolic: raportul dintre acţiunea antibacteriană de colecţie în condiţii standard.

Activitatea acestor substanţe este influenţată de numeroşi factori: temperatură, pH, concentraţia şi gradul lor de dispersie în mediul respectiv, prezenţa de substanţe organice sau anorganice în mediu, numărul, felul şi starea de existenţă a agenţilor patogeni (forme vegetative sau spori).

Acţiunea asupra bacteriilor se manifestă asupra peretelui bacterian, a membranei citoplasmatice sau pe componenţii citoplasmei. Asupra virusurilor acţionează pe învelişul proteic (capsidie) sau pe acidul nucleic.

Efectele antisepticelor şi dezinfectantelor asupra agenţilor patogeni sînt *fizice* sau *chimice*.

Efectele *fizice* constau din: modificări ale tensiunii superficiale la nivelul peretelui bacterian, care duc în final la distrugerea acestuia (de ex. detergenţi cationici); modificări de permeabilitate şi pătrunderea intracelulară a substanţelor cu efect toxic citoplasmic (de ex. fenoli); modificări ale echilibrului fizic al mediului intern al agentului patogen (de ex. clorura de var).

Efectele *chimice* cele mai importante se datorează acţiunii acestor substanţe pe: a) proteinele agentului patogen, care pot fi denaturate (de ex. clor, oxigen), precipitate (de ex. acizi, alcooli); denaturate şi precipitate (de ex. iod, metale grele) sau rapid degradate (de ex. acizi, baze); b) procesele vitale ale agentului patogen (deshidratare, inhibiţia unor sisteme enzimatice).

Spectrul de activitate al antisepticelor şi dezinfectantelor este larg şi cuprinde: germenii grampozitivi sau negativi (forme vegetative sau spori), bacilii acidoalcoolici rezistenţi, fungi, virusuri. Între diferitele preparate există deosebiri în ceea ce priveşte: spectrul de activitate, intensitatea acţiunii asupra diferiţilor germeni sau formelor de existenţă ale acestora (spori, forme vegetative), modalităţile de aplicare etc.

Folosirea antisepticelor şi dezinfectantelor este limitată de faptul că acţiunea lor este neselectivă (acţionează atît asupra agenţilor patogeni, cît şi asupra celulelor organismului). Din această cauză nu se folosesc pe cale generală, ci sînt destinate numai uzului extern (tegumente, mucoase, cavităţi naturale care comunică cu exteriorul etc.).

Reacţiile adverse observate după folosirea acestor substanţe sînt multiple şi variate: arsuri, necroze ale ţesuturilor (de ex. metale grele); iritaţii ale căilor respiratorii, edem glotic (de ex. formaldehida), tulburări intestinale, manifestări alergice etc.

Scanned with OKEN Scanner

Mirosul neplăcut (de ex. fenoli), faptul că pătează (de ex. coloranți) sau distrug materialele supuse dezinfecției constituie, de asemenea, dezavantajele pentru unele dintre ele.

Un dezinfectant ideal ar trebui să îndeplinească următoarele condiții: spectru larg, activ și asupra sporilor, netoxic, neiritant, conservabil; să nu modifice obiectele pe care este aplicat; să fie ieftin și ușor de utilizat; să-și schimbe aspectul cînd se inactivează etc.

Aceste deziderate nu sînt întrunite în totalitate de nici un preparat și din această cauză numărul antisepticelor și dezinfectantelor este foarte mare.

Ele au o structură chimică bine definită, putînd fi încadrate, din punct de vedere farmacologic, în mai multe grupe după cum urmează:

HALOGENI ȘI COMPUȘI HALOGENAȚI

Clorul este folosit sub formă de **apă de clor** (soluție apoasă), pentru dezinfecția apei potabile; concentrația utilă este de 1—3 mg la litru.

Hipocloriții. Acționează ca dezinfectanți prin eliberare de oxigen și clor activ. Sînt folosiți pentru dezinfecția rufăriei, veselei, pavimentelor, sub formă de soluții apoase sau soluții care conțin 0,5—1,25% clor activ.

Hipocloritul de calciu cu 30% clor activ este folosit ca dezodorizant pentru WC-uri publice.

Cloraminele, derivați cloruranți ai unor substanțe organice, superioare hipocloriților, sînt mai puțin toxice decît aceștia. Sînt active pe germeni grampozitivi și gramnegativi, inclusiv pe bacilul Koch.

Cloramina B prezentată sub formă de comprimate de 0,5 g conține 25—29% clor activ (proporție absolut necesară pentru a fi utilă).

Se folosește pentru antisepsia plăgilor sau mîinilor în concentrație de 0,2—1%. Pentru dezinfecția rufăriei sau instumentarului, se folosesc soluții cu o concentrație de 2—5%.

Clorhexidina (Hibitane). Este activă în special pe germenii gramnegativi, dar nu pe sporii acestora și nici pe bacilul Koch.

Toleranța locală pe tegumente și mucoase (în concentrații mai mici) este bună.

Pentru acțiunea ei antibacteriană se folosește după cum urmează:

— antisepsia plăgilor (chirurgicale, postoperatorii), arsurilor, sub formă de soluție 0,05% în apă distilată;

— antisepsia mîinilor sau preoperatorie a tegumentelor soluție 0,5% în alcool etilic de 70°, sau soluție 1% în alcool izopropilic (flacoane spray);

Scanned with OKEN Scanner

— irigaţii vezicale şi după cistoscopie — soluţie 0,02% în apă distilată sterilizată;

— dezinfecţia instrumentelor chirurgicale: soluţie 0,5% în alcool etilic de 70°, pentru dezinfecţie rapidă (în 2 minute) sau soluţie 0,02% în apă (cu adaus de nitrit de sodiu pentru prevenirea coroziunii), cînd sînt necesare 2—6 ore etc.

Mai este folosită în tratamentul anginelor acute (pentru gargară), al purtătorilor nazali de stafilococ etc.

Hexaclorofen este un produs al clorului cu fenoli. Ca şi clorhexidina este un antiseptic deosebit de valoros, folosit pentru antisepsia tegumentelor, dezinfecţia băilor şi a rufăriei.

De obicei, este încorporat în creme sau săpunuri (de ex. săpunul şi crema de ras „Triumf"), în concentraţii care nu trebuie să depăşească 0,5% (şi în nici un caz 3%). În concentraţii mai mari de 1% sau în aplicaţii locale pe pielea iritată, cu soluţii de continuitate, în arsuri sau la nou-născuţi (în special prematuri), este toxic.

Fiind activ asupra cocilor grampozitivi (de ex. stafilococ), se foloseşte pentru antisepsia mîinilor, antisepsia parţială a tegumentelor (pentru prevenirea unor infecţii stafilococice) şi chiar pentru tratamentul local al stafilocociilor cutanate.

Iodul este foarte activ asupra bacteriilor, fungilor, amoebelor şi unor virusuri. Este iritant pentru piele, coroziv pe mucoase şi păteză lenjeria. La persoanele sensibilizate, pot apărea fenomene de iodism, manifestate clinic prin iritaţii ale căilor respiratorii, pînă la edem glotic; erupţii etc.

Este utilizat ca antiseptic al tegumentelor (piele integră sau în jurul rănilor) sau ca dezinfectant pentru instrumente medicale, în special de sticlă (de ex. termometre).

Se foloseşte soluţia apoasă (Lugol) sau soluţia hidroalcoolică (tinctura), care conţine 2% iod şi 2% iodură de sodiu.

Iodoformul este folosit ca antiseptic pentru tegumente sub formă de unguente sau soluţii eterice 10%.

Iodoforii sînt preparate care conţin iod metaloidic cuplat cu detergenţi, care au rolul de „purtători" (phoros = purtător). Ei valorifică în mod superior proprietăţile iodului deoarece sînt mult mai activi, au o penetraţie mai bună şi în acelaşi timp sînt incolori, nemirositori, neiritanţi şi netoxici.

Pavidon-iodine este o combinaţie a iodului cu polivinil-pirolidina. Este netoxică şi mai puţin iritantă, putînd fi folosită şi pentru antisepsia plăgilor şi chiar a cavităţii uterine.

Scanned with OKEN Scanner

SUBSTANȚE OXIDANTE

Sînt dezinfectante care acționează prin eliberarea de oxigen atomic.

Ozonul este un puternic oxidant, folosit în concentrație de 1/1 milion pentru dezinfecția apei potabile.

Peroxidul de hidrogen (apa oxigenată) este prezentat sub formă de soluție concentrată 30% (*Perhidrol*) sau sub formă de comprimate de 1 g peroxid de uree (*Perogen*).

Soluția de Perhidrol este diluată extemporaneu pînă la concentrația de 3%; cu ajutorul comprimatelor de Perogen se prepară apa oxigenată (soluție 3% peroxid de hidrogen) prin solubilizarea a 8—10 comprimate în 100 ml apă distilată. Soluțiile concentrate sînt caustice pentru țesuturi, producînd leziuni ireversibile.

Apa oxigenată este folosită pentru spălarea plăgilor supurate sau pentru tratamentul otitelor externe supurate (soluție 1—1,5%).

Bicromatul de sodiu și de potasiu. Este un oxidant puternic în soluție acidă. Sub formă de „amestec sulfocromic" (bicromat și acid sulfuric) este folosit pentru dezinfecția sticlăriei de laborator (lame, pipete etc.) sau a termometrelor.

Permanganatul de potasiu este un dezinfectant puțin folosit datorită activității sale slabe, efectelor secundare și faptului că degradează obiectele prin colorare.

DETERGENȚI

Sînt substanțe tensioactive, folosite ca antiseptice sau dezinfectante datorită atît proprietății de curățire (detergo = a curăți) și înlăturare a germenilor, cît și datorită unei acțiuni directe antimicrobiene.

După partea activă a moleculei (anionul, cationul, toată molecula) detergenții sînt: anionici, cationici, amfolitici.

Detergenții anionici sînt reprezentați de săpunuri (cu activitate bacteriostatică prin reacția alcalină a soluției) și agenții curățitori casnici: Alba, Perlan etc. Aceștia din urmă, asociați cu enzime proteolitice și lipolitice ale bacilului *subtilis*, au un efect de curățire deosebit de valoros. Sînt întrebuințați la spălarea sticlăriei de laborator. Fenomenele de sensibilizare față de aceste produse (de ex. dermite de contact) sînt înregistrate relativ frecvent.

Detergenții cationici, pe lîngă proprietățile de curățire, au și proprietăți bacteriostatice, în special asupra germenilor grampozitivi.

Acțiunea lor pe unii germeni gramnegativi (de ex. piocianic), bacil Koch, virusuri este practic nulă. Sînt mai activi la pH alcalin; acțiunea lor este diminuată de săpunuri sau alți detergenți anionici.

Scanned with OKEN Scanner

Bromura de cetrimoniu (*Bromocet*) este prezentată sub formă de soluţie hidroalcoolică în concentraţie de 10% şi de 20%.

Este folosită ca antiseptic pentru piele (în jurul plăgilor) sau pentru pregătirea cîmpului operator, ca şi în tratamentul otitelor externe sau al impetigoului. În aceste cazuri, vor fi folosite soluţii apoase de 1 : 10 000—1 : 100 000 (adică 1%—0,1% din soluţia 10%); soluţiile concentrate produc arsuri.

Se mai foloseşte pentru dezinfecţia veselei, a instrumentelor medicale sau a băilor, sub formă de soluţii 1—2‰.

Clorura de benzalconiu (*Zephirol*) este folosită sub formă de soluţie de 1‰ ca antiseptic pentru piele. Soluţiile mai diluate (1/40 000) sînt folosite pentru instilaţii conjunctivale, uretrale şi vaginale.

Detergenţii amfolitici (Tego) sînt agenţi bactericizi, fungicizi şi curăţitori, produşi recent şi foarte valoroşi. Ca soluţie 1%, sînt folosiţi pentru antisepsia pielii şi dezinfecţia obiectelor din orice material: instrumentar medical, mobilier, veselă, lenjerie, pavimente etc.

ACIZI ŞI BAZE

Utilizarea ca substanţe dezinfectante se datorează reacţiei lor, modificării pH-ului mediului, cît şi unei acţiuni specifice antimicrobiene.

Acidul clorhidric (1,6%), **azotic** (2%) şi **sulfuric** (5%) acţionează asupra tuturor germenilor şi chiar asupra formelor sporulate. Datorită marii lor reactivităţi, degradează materialele supuse dezinfecţiei. În concentraţiile de mai sus, sînt utilizaţi pentru dezinfecţia materialelor care nu se vor mai folosi.

Acidul mandelic este folosit ca antiseptic urinar în asociere cu metenamina.

Hidroxidul de sodiu, folosit ca dezinfectant în soluţii de 1—4%, este bactericid, fungicid şi sporocid. Degradează materialul pe care este aplicat şi de aceea este rar folosit, numai pentru dezinfecţia materialelor fără importanţă şi care ulterior se aruncă.

ALCOOLI, FENOLI, ALDEHIDE

Alcoolul etilic este folosit în unele preparate farmaceutice în concentraţii de 50—70% ca antiseptic şi solubilizant. Nu acţionează asupra virusurilor (de ex. virusurile hepatitelor virale) sau asupra sporilor.

Fenolul. Este activ asupra germenilor grampozitivi şi mult mai puţin asupra celor gramnegativi.

Scanned with OKEN Scanner

Este nociv pentru ţesuturi (producînd leziuni severe), coroziv pentru metale şi are un miros neplăcut.

Fenolul este folosit sub formă de soluţii apoase 2,5—5% pentru dezinfecţia suprafeţelor solide (pavimente), a aerului (sub formă de vapori), dejecţiilor (urină, fecale) şi a sputei.

Crezolii (metilfenolii). **Lizolul** (amestec de crezoli cu săpunuri potasice) este un bun dezinfectant pentru spută (fiind activ şi pe bacilul Koch). **Creolina,** sub formă de emulsie 5—10% în apă, se foloseşte pentru dezinfecţia dejecţiilor.

Chinaldinele şi chinoleinele (derivaţi înrudiţi cu fenolul).

Clorura de decametilenaminochinaldină (*Decaderm*) are acţiune asupra germenilor grampozitivi şi gramnegativi. Este prezentată sub formă de soluţie, unguent şi sub formă de flacoane spray (*Codecam*), fiind indicată pentru tratamentul unor afecţiuni ale pielii (piodermite, intertrigo), ulcere varicoase, plăgi. Se aplică local, de 4 ori pe zi. Sub formă de comprimate (Dequalinium) este folosită pentru tratamentul stomatitelor şi faringitelor.

Saprosanul (diclorooxichinaldina), mexaformul, intestopanul (chinoleine) sînt utilizaţi ca antiseptice intestinale (vezi „Medicaţia tubului digestiv").

Saprosanul este utilizat în dermatologie (ca antifungic) sub formă de pulbere 3%.

ALDEHIDE

Formaldehida este prezentată sub formă de soluţie apoasă (formalina), care conţine 29% aldehidă formică. Este dezinfectant de suprafaţă fără putere de penetraţie.

Este întrebuinţată, în atmosferă umedă şi caldă, pentru dezinfecţia lenjeriei, instrumentelor, tacîmurilor sau a spaţiilor de spitalizare. Are un miros caracteristic, neplăcut, care poate fi îndepărtat parţial (după dezinfecţie) cu amoniac. Vaporii sînt iritanţi pentru ochi şi căile respiratorii. Inhalată în cantitate mai mare, are acţiune sufocantă, producînd uneori edem glotic.

Trioximetilen se obţine din paraformaldehidă prin încălzire cu acid sulfuric, fiind prezentat sub formă de comprimate care conţin 1,1 g formaldehidă (produsul activ). Este folosit pentru dezinfecţia încăperilor sau obiectelor (lenjerie) sub formă de vapori, în atmosferă umedă şi caldă, care îi cresc puterea de penetraţie şi activitatea. Este activ şi asupra sporilor.

Glutaraldehida este un puternic dezinfectant cu spectru larg de acţiune (bacterii grampozitive, gramnegative, bacili acido- şi alcoolore-

Scanned with OKEN Scanner

zistenţi, virusuri, spori). Este activă în mediul alcalin, motiv pentru care soluţiile folosite trebuie alcalinizate (de exemplu cu bicarbonat de sodiu).

Metenamina, sub formă de comprimate de 0,5 g şi ca soluţie apoasă injectabilă 25% (1,25 g hexametilentetramină pe fiolă), este întrebuinţată ca antiseptic urinar. Este activă la pH acid fiind necesară acidifierea urinii bolnavului (exemplu cu Diurocard sau cu acid ascorbic, acid mandelic etc.).

COMPUŞI ANORGANICI SAU ORGANICI AI METALELOR GRELE

Acţiunea lor dezinfectantă sau antiseptică se datorează metalului din moleculă, care afectează unele sisteme enzimatice vitale ale agenţilor patogeni sau precipită proteinele protoplasmatice.

ANTISEPTICE ŞI DEZINFECTANTE CARE CONŢIN ARGINT

Nitratul de argint este utilizat sub formă de soluţii 0,005—0,2% pentru antisepsia şi chiar pentru tratamentul plăgilor sau arsurilor infectate (de exemplu cu piocianic). Soluţia se aplică sub formă de pansamente sau cearşafuri îmbibate sau este introdusă direct în baie. Sub formă de soluţii de 0,002—0,04% este utilizat şi pentru instilaţii uretrale (de exemplu în gonococii trenante). Se mai utilizează în colire 2% pentru tratamentul conjunctivitelor nou-născuţilor.

Colargolul (cu un conţinut de 70—75% argint) este utilizat ca antiseptic în rinite (soluţii 2—5%), conjunctivite (colire 1—5%), uretrite (soluţii 0,2—1%).

Protargolul (conţine 8% argint) este folosit pentru profilaxia şi tratamentul oftalmiei gonococice a nou-născuţilor (colire 1—5%) şi în tratamentul uretritelor (instilaţii de soluţii 0,2—4%).

ANTISEPTICE ŞI DEZINFECTANTE CARE CONŢIN MERCUR

Precipitatul (oxidul) galben de mercur este folosit sub formă de unguente oftalmice 2%.

Derivaţi organomercurici. Sînt compuşi organici în molecula cărora mercurul este legat de un atom de carbon.

Mertiolat (Tiomersal) este folosit la conservarea preparatelor biologice sau medicamentoase, avînd o toxicitate redusă.

Scanned with OKEN Scanner

Fenosept (Merfen). Este prezentat sub formă de soluţie apoasă 2‰ şi este folosit, după ce a fost diluat de 5—40 ori, pentru dezinfecţia instrumentelor (dar nu de aluminiu), a mobilierului sau ca antiseptic cutanat.

SUBSTANŢE COLORANTE

Violetul de genţiana, antiseptic slab (pe germeni grampozitivi şi unii fungi) este rar folosit în dermatologie.

Rivanolul (etacridinum) este utilizat sub formă de soluţii apoase 1 : 1 000 sau 1 : 2 000 ca antiseptic al tegumentelor.

Metosept este o soluţie hidroalcoolică care conţine dimetilacridină şi acid salicilic. Este folosit (rar) în afecţiuni ale pielii (intertrigo, dermatomicoze), dar nu în procese inflamatorii acute.

INDICAŢII PRACTICE ALE ANTISEPTICELOR ŞI DEZINFECTANTELOR (SCHEMATIC)

Tegumente:

— *integre:* iod, Pavidon-iodine, clorhexidină (Hibitane), hexaclorofen, detergenţi amfolitici (Tego), bromura de cetrimoniu (Bromocet), clorura de benzalconiu, cloramine etc.;

— *plăgi:* apă oxigenată, clorhexidină, derivaţi de chinaldină (Decaderm) etc.;

— *procese inflamatorii tegumentare:* apă oxigenată, clorhexidină, Pavidon-iodine, azotat de argint;

— *conduct auditiv extern:* apă oxigenată, bromură de cetrimoniu (Bromocet).

Cavităţi naturale:

— *gura:* guanotiazonă (Faringosept), Dequalinium, clorhexidină;

— *conjunctive:* colargol, unguent cu oxid galben de mercur etc.;

— *vagin:* clorură de benzalconiu, colargol, Pavidon-iodine, clorhexidina;

— *uretră:* azotat de argint, clorură de benzalconiu etc.

Produse patologice:

— *fecale, urină:* fenol, creolină, cloramine, hipocloriţi;

— *spută:* fenol, lizol.

Diverse:

— *urinare, ploşti:* fenol, bromură de cetrimoniu, cloramine, amestec sulfocromic;

Scanned with OKEN Scanner

— *băi:* bromură de cetrimoniu, cloramine, hipocloriţi, hexaclorofen;
— *WC:* clorură de var;
— *lenjerie:* formol, paraformaldehidă, hipocloriţi, detergenţi amfolitici (Tego), cloramine;
— *spaţii de spitalizare:* formaldehidă, paraformaldehidă;
— *pavimente:* hipocloriţi, detergenţi cationici, amfolitici etc.;
— *mobilier:* detergenţi (cationici sau amfolitici), tiomersal (Fenosept);
— *veselă:* detergenţi, paraformaldehidă;
— *sticlărie de laborator:* amestec sulfocromic, detergenţi;
— *instrumentar:* cloramine, detergenţi amfolitici, clorhexidină etc.

Pentru întrebuinţarea corectă a substanţelor dezinfectante va fi acordată o mare atenţie modului lor de manipulare şi de folosire pentru a se obţine efectele propuse şi, în acelaşi timp, pentru a se evita fenomenele toxice (datorită concentraţiilor exagerate sau acţiunii resorbtive). Vor fi folosite cu multă precauţie în serviciile de copii sau în camerele cu alimente (blocuri alimentare, cantine etc.).

Scanned with OKEN Scanner

ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE

Antibioticele şi chimioterapicele sînt substanţe obţinute prin extracţie semisinteză sau sinteză chimică, active asupra unor agenţi infecţioşi în mediul complex al organismului, în concentraţii care nu sînt nocive pentru organism.

Iniţial, au fost denumite antibiotice numai produsele de extracţie, iar chimioterapice substanţele obţinute prin sinteză chimică. Astăzi, această deosebire este depăşită, deoarece multor antibiotice li se cunoaşte structura chimică şi sînt produse prin sinteză chimică.

În sfera noţiunii de „antibiotic", s-au introdus şi unele substanţe „antivirale", „antimicotice" şi „antitumorale".

Antibioticele şi chimioterapicele acţionează asupra bacteriilor, modificîndu-le metabolismul şi prin aceasta le opreşte multiplicarea sau le distruge. Deci, activitatea antibioticelor depinde de activitatea biologică a bacteriilor.

Mecanismele de acţiune ale antibioticelor sînt complexe şi insuficient elucilate.

În general, o celulă bacteriană este alcătuită dintr-un perete bacterian (cu rol de protecţie), o membrană citoplasmatică (cu rol bioenergetic şi de transport osmotic) şi citoplasma, în care se află aparatul nuclear. Asupra peretelui bacterian acţionează cicloserina, bacitracina, cefalosporinele, penicilinele etc. Ele împiedică formarea acestuia, lipsind astfel bacteria de protecţie faţă de mediu. Asupra membranei citoplasmatice acţionează polimixina, colistina etc., care dezorganizează şi distrug această barieră osmotică. Antibioticele care acţionează asupra peretelui bacterian şi membranei citoplasmatice sînt *bactericide*. Alte antibiotice acţionează asupra aparatului nuclear, intervenind fie în mecanismul de

Scanned with OKEN Scanner

transmitere a materialului genetic (de exemplu acidul nalidixic, rifampicina, novobiocina), fie în sinteza proteică (de exemplu aminoglicozide, tetracicline, macrolide, cloramfenicol). Sulfamidele, trimetoprimul, izoniazida şi alte antibiotice acţionează asupra metabolismului intermediar.

ACTIVITATEA ANTIMICROBIANĂ A ANTIBIOTICELOR

Un antibiotic are activitate specifică şi selectivă asupra unor agenţi patogeni capabili să producă o boală infecţioasă. Pentru a fi folosită în terapia curentă, substanţa medicamentoasă trebuie să fie eficientă pentru prevenirea sau tratamentul unei boli infecţioase şi să nu fie nocivă pentru organismul uman, în dozele obişnuite şi în concentraţiile active.

Antibioticele acţionează numai asupra unora dintre germenii patogeni. Au deci un *spectru de activitate*, înţelegîndu-se prin aceasta germenii sau proporţia lor (procentul de tulpini) asupra cărora ele sînt active.

Sub acţiunea antibioticelor, germenii suferă importante modificări: tinctoriale — de colorabilitate — (modificarea sau pierderea capacităţii de coloraţie iniţiale); culturale (aspectul coloniilor pe mediu solid sau al culturii în mediu lichid); de patogenitate şi toxigeneză; de multiplicare.

Modificările deosebit de importante suferite de bacterii sub acţiunea antibioticelor privesc multiplicarea acestora. Multiplicarea bacteriilor (acestea aflîndu-se în condiţii optime) trece prin mai multe faze: o fază de latenţă, o fază de multiplicare rapidă (logaritmică); o fază de echilibru; o fază de descreştere.

Unele antibiotice împiedică multiplicarea bacteriilor chiar din momentul acţiunii asupra lor; altele prelungesc faza de latenţă; altele scad ritmul multiplicării sau îl opresc.

Antibioticele care împiedică sau opresc creşterea bacteriilor, fără a le distruge, sînt denumite *bacteriostatice*. Antibioticele care acţionează distrugînd bacteriile se numesc *bactericide*.

Acţiunea bacteriostatică sau bactericidă constituie modalităţile principale de acţiune ale antibioticelor. Efectul bacteriostatic sau cel bactericid depind de tipul de antibiotic şi, în acelaşi timp, şi de concentraţia şi de timpul de contact dintre antibiotic şi bacterie.

Intensitatea acţiunii unui antibiotic asupra unei bacterii este caracterizată prin concentraţia minimă inhibitorie (C.M.I.) sau concentraţia minimă bactericidă (C.M.B.).

Concentraţia minimă inhibitorie este cantitatea cea mai mică de antibiotic capabilă să inhibe dezvoltarea unui germen (în anumite condiţii standard). *Concentraţia minimă bactericidă* este cantitatea cea mai

Scanned with OKEN Scanner

mică de antibiotic care, într-o perioadă de timp determinată, este capabilă să distrugă un germen.

Germenii sau populațiile bacteriene nu sînt uniform sensibile la antibiotic, fiind inhibate sau distruse de concentrații diferite de antibiotic; unele sînt mai sensibile, altele mai rezistente față de antibioticul respectiv.

Din punctul de vedere al clinicianului, sînt considerate *rezistente* bacteriile față de care concentrația minimă inhibitorie dintr-un antibiotic este mai mare decît nivelul (concentrația activă) antibioticului respectiv în organism, după doze obișnuite; *sensibile* sînt bacteriile a căror concentrație minimă inhibitorie este mult mai mică decît concentrația de antibiotic obținută în organism cu doze uzuale de antibiotic.

Cunoașterea sensibilității la antibiotice a unui germen este foarte importantă pentru terapia antiinfecțioasă. Metodele de testare a sensibilității germenilor la antibiotice (impropriu denumite „antibiograme") se împart în două mari categorii:

I. *Metode difuzimetrice.* Sînt metodele folosite curent în practica clinică. Principiul lor constă în însămînțarea germenului de studiat pe un mediu de cultură solid (geloză), pe suprafața căruia se depune antibioticul (sub formă de comprimate sau discuri). Antibioticul depus pe suprafața mediului difuzează, împiedicînd în mod obișnuit creșterea germenului sensibil. Acest fenomen se exteriorizează prin formarea unei zone de inhibiție (nu cresc germeni) în jurul antibioticului. Dacă germenul este rezistent, creșterea sa nu este inhibată și, în consecință, nu apare zona de inhibiție.

II. *Metode de diluții.* Sînt mai laborioase, fiind folosite în situații speciale.

a) *Metoda diluțiilor în mediu solid,* cea mai recomandată, constă în însămînțarea germenului sau germenilor de studiat pe medii solide (geloză) în care au fost incorporate antibiotice în concentrații diferite. Concentrația cea mai mică care inhibă creșterea germenilor este concentrația minimă inhibitorie pentru germenul și antibioticul dat (C.M.I.).

b) *Metoda diluțiilor în mediu lichid* constă în însămînțarea germenului pe medii lichide, în care au fost introduse antibiotice în concentrații diferite. Concentrația cea mai mică care inhibă dezvoltarea germenilor reprezintă concentrația minimă inhibitorie (C.M.I.).

REZISTENȚA GERMENILOR LA ANTIBIOTICE

Rezistența germenilor la antibiotice poate fi naturală sau dobîndită.

Rezistența naturală se datorează lipsei unor verigi metabolice care sînt atacate de antibiotic, sau prezenței unor particularități structurale care

Scanned with OKEN Scanner

„protejează" bacteriile respective față de acțiunea unui antibiotic (de exemplu rezistența unor bacili gramnegativi la penicilina G).

Rezistența dobîndită la antibiotice, deosebit de importantă pentru practică, poate avea mai multe mecanisme: a) mutații în materialul genetic al bacteriei, prin care o bacterie sensibilă se transformă într-una rezistentă; b) transmiterea („transferul") între bacterii (prin bacteriofagi sau prin conjugare) a unor factori de rezistență (de exemplu factorul „R" de rezistență la antibiotice al enterobacteriaceelor); se transmite astfel proprietatea de rezistență la unul sau mai multe antibiotice („rezistența transmisibilă"); c) „presiune" selectivă a antibioticelor.

Rezistența dobîndită se instalează după modalități diferite: foarte repede, într-o „singură treaptă" (de exemplu streptomicina), în „trepte puține" (de exemplu eritromicina), sau în „trepte mici, multiple" (de exemplu penicilina).

Rezistența la antibiotice poate fi permanentă sau temporară.

FARMACOCINETICA

Absorbția antibioticelor depinde de mai mulți factori: calea de administrare; solubilitatea lor în umori; suprafața de absorbție; pH-ul etc.

Administrarea orală a multor antibiotice este urmată de o absorbție bună și rapidă, datorită suprafeței mari a mucoasei digestive și specializării ei în acest scop. Este în același timp calea cea mai comodă, fiind însă limitată uneori de: intoleranță (gustul neplăcut al antibioticului, acțiunea lui iritantă); starea bolnavului (de exemplu tulburări gastrointestinale, de deglutiție, comă); distrugere și inactivare (de exemplu un pH acid pentru penicilină G și meticilină); lipsa de absorbție (de exemplu streptomicina); efecte adverse (de exemplu dezvoltarea unei micoze, dezechilibrul florei intestinale, diaree).

Absorbția digestivă este: foarte redusă, pentru aminoglicozide, polimixină B, colistină; moderată, pentru ampicilină, penicilină V, tetraciclină; foarte bună, pentru cloramfenicol, doxiciclină, rifampicină etc.

Absorbția antibioticelor administrate oral este deseori variabilă depinzînd de: pH-ul gastric și intestinal; starea de plenitudine a tubului digestiv (de exemplu absorbție mai bună a penicilinei V pe stomacul gol); natura alimentelor; motilitatea intestinală; modul de condiționare a preparatului.

Calea orală este indicată pentru tratamentul infecțiilor digestive, infecțiilor generale și infecțiilor localizate, inaccesibile tratamentului local.

Administrarea parenterală este folosită în următoarele situații: calea orală nu este accesibilă; antibioticul este inactivat în tubul digestiv

Scanned with OKEN Scanner

sau nu se absoarbe; se urmăreşte obţinerea mai rapidă a unor niveluri sanguine de antibiotic mai mari şi mai constante.

În mod obişnuit, administrarea parenterală a antibioticelor se face pe următoarele căi: intramusculară; intravenoasă (pentru obţinerea rapidă de niveluri sanguine mari sau cînd bolnavul este în insuficienţă circulatorie). Antibioticele care vor fi administrate intravenos trebuie să fie solubile, neiritante şi cu pH neutru.

Administrarea locală (în tubul digestiv, pe seroase, pe tegumente) se poate face: în clisme (de exemplu în rectite); intrapleural; intrapericardiac; intrarahidian; intraarticular; cutanat. Este calea cea mai puţin indicată datorită: potenţialului crescut de sensibilizare (de exemplu penicilina); toleranţei locale scăzute; posibilităţii de resorbţie a unor antibiotice toxice (de exemplu neomicina). Absorbţia după administrarea locală depinde de: felul antibioticului, cantitatea, concentraţia şi solubilitatea lui; suprafaţa de absorbţie; situaţia clinică (de exemplu în inflamaţii sau ulceraţii este pericol de absorbţie mărită); modul de condiţionare a preparatului.

CIRCULAŢIA, DISTRIBUŢIA, METABOLISMUL ŞI ELIMINAREA ANTIBIOTICELOR

De la locul de administrare, antibioticele ajung în circulaţia generală şi în circuitul enterobiliar; altele, sînt eliminate prin tubul digestiv sau sînt inactivate local.

Concentraţia sanguină a unui antibiotic este denumită, în mod curent, nivel sanguin. Nivelul sanguin de antibiotic depinde de: felul antibioticului; calea şi ritmul de administrare; timpul de înjumătăţire al acestuia; modul de eliminare şi inactivare; viteza şi spaţiul de difuziune.

Nivelul sanguin este maxim după cîteva minute de la injecţia intravenoasă; după 20—30 de minute de la injecţia intramusculară şi după 1—1½ ore de la administrarea orală. Nivelul scade treptat pînă la dispariţie, dacă nu se repetă o nouă doză. În tratamentele continue, nivelul minim este situat înaintea dozei următoare.

Din circulaţia generală, unele antibiotice ajung la ţesuturi unde sînt supuse metabolismului intermediar, modalitate prin care o parte sînt activate sau inactivate. Spre pildă, prin acetilare, izoniazida, PAS-ul, sulfamidele, sînt inactivate, căpătînd alte proprietăţi, spre deosebire de produsul de acetilare al rifampicinei, care rămîne activ. Procentul şi viteza de inactivare a antibioticelor variază şi cu unele particularităţi individuale ale organismului.

Căile, ritmul, forma şi concentraţia sub care se elimină antibioticele sînt diferite. Cele mai multe antibiotice se elimină pe cale renală, sub

Scanned with OKEN Scanner

formă activă (de exemplu penicilina), sau inactivă (de exemplu cloramfenicolul).

Eliminarea renală poate fi stînjenită de administrarea concomitentă a altor medicamente (de exemplu Probenecid pentru peniciline). În caz de insuficienţă renală acută sau cronică, antibioticele se pot acumula în concentraţii mari în organism; în cazul antibioticelor toxice acumulările pot genera accidente toxice deosebit de grave (de exemplu oto- şi nefrotoxicitatea aminoglicozidelor).

Prin scaun, se elimină antibioticele neresorbabile, administrate pe cale orală (de exemplu streptomicina, neomicina). Este posibil ca neomicina să se resoarbă totuşi la copilul foarte mic şi la bătrîni, producînd accidente toxice grave.

ACŢIUNEA FARMACOLOGICĂ PROPRIE. TOLERANŢĂ. TOXICITATE

Acţiunea farmacologică proprie a antibioticelor este foarte redusă. Unele influenţează însă activitatea cililor, a leucocitelor sau a altor celule.

Toleranţa la antibiotic variază după produsul folosit, calea de administrare şi după bolnav. După administrarea orală, pot apărea greţuri, vărsături, dureri abdominale (de exemplu tetracicline); după administrare pe cale intramusculară (de exemplu penicilina) sau intravenoasă (de exemplu eritromicina lactobionat), pot apărea dureri locale.

Posibilitatea de alergizare la antibiotice este frecventă şi se traduce clinic prin: erupţii, febră medicamentoasă, adenopatii, pînă la accidentul cel mai grav reprezentat de şocul anafilactic.

Unele antibiotice sînt nefrotoxice, ca de exemplu kanamicina, gentamicina, cefaloridina, polimixina; altele sînt hepatotoxice (de exemplu novobiocina, tetraciclinele expirate); alte antibiotice sînt toxice pentru sistemul nervos (de exemplu cicloserina, izoniazida), pentru unii nervi cranieni (de exemplu streptomicina) sau pentru nervi periferici (de exemplu nitrofuranii); pentru măduva osoasă sînt toxice: sulfamidele, cloramfenicolul, novobiocina etc.

Toleranţa şi toxicitatea diferitelor antibiotice trebuie cunoscute, avute în vedere şi urmărite cu ocazia fiecărui tratament şi pentru fiecare bolnav.

INDICAŢII ŞI CONTRAINDICAŢII

Indicaţiile terapeutice ale unui antibiotic ţin de: felul bolii, agentul cauzal, localizarea infecţiei şi particularităţile clinice ale bolnavului.

Scanned with OKEN Scanner

În scop curativ, antibioticele sînt indicate în: toate infecţiile bacteriene cu agent etiologic cunoscut şi sigur sensibil (de exemplu febra tifoidă, scarlatină, erizipel); infecţiile bacteriene foarte grave, în care nu se cunoaşte încă sensibilitatea agentului patogen; infecţii cu germeni necunoscuţi dacă aceştia pun în pericol viaţa bolnavului sau există posibilitatea unor complicaţii sau sechele grave; infecţii localizate (pleuropulmonare, urinare, biliare, osteoarticulare, otorinolaringologice) sau infecţii locale, în cadrul unui tratament complex sau asociat medico-chirurgical; infecţii subacute, prelungite, cronice, constituind partea importantă a unui tratament complex (de exemplu tuberculoză).

Utilizarea profilactică a antibioticelor trebuie să fie cît mai limitată, fiind indicată doar în următoarele situaţii: chimioprofilaxia tuberculozei; profilaxia infecţiilor streptococice la bolnavii cu boală reumatismală sau afecţiuni valvulare; pericolul iminent al unei epidemii sau infecţii grave, cu germeni cunoscuţi şi sensibili (de exemplu holera, pesta, variola); profilaxia contacţilor de meningită meningococică, difterie, lues; profilaxia infecţiilor urinare după cateterism vezical; profilaxia diseminării unei infecţii înaintea unor intervenţii chirurgicale pe tubul digestiv sau căile urinare; profilaxia unor posibile infecţii la bolnavi cu rezistenţă foarte mică la infecţii (de exemplu bolnavi cu tratament imunosupresiv sau cu agranulocitoză).

Antibioticele sînt contraindicate în următoarele situaţii: boli infecţioase nebacteriene (virale); bolile uşoare cu tendinţă la vindecare spontană, fără complicaţii; infecţii cu germeni rezistenţi; infecţii moderate în care agentul etiologic nu a fost încă izolat şi cunoscut; infecţii localizate accesibile tratamentului chirurgical; sensibilizare la antibiotice; cînd pericolul unor fenomene toxice, de intoleranţă sau sensibilizare este mai mare decît eventualul beneficiu terapeutic.

PRACTICA TERAPIEI CU ANTIBIOTICE

Pentru instituirea unui tratament cu antibiotice trebuie cunoscute bine: antibioticele, boala, agentul patogen şi particularităţile biologice ale bolnavului.

CUNOAŞTEREA ANTIBIOTICELOR. CLASIFICARE. CARACTERISTICI

Numărul antibioticelor este foarte mare şi în continuă creştere. Deseori, pentru acelaşi antibiotic se folosesc mai multe denumiri. Pentru ca un antibiotic să poată fi recunoscut, se foloseşte denumirea comună

Scanned with OKEN Scanner

internațională, care este mai ușor de reținut decît denumirea chimică sau denumirea comercială.

Între unele antibiotice există asemănări în acțiunea lor farmacologică, toleranță, mod de acțiune, indicații etc., pentru care au fost grupate în „familii" de antibiotice.

În manualul de față antibioticele vor fi prezentate după următoarea clasificare: Peniciline; Cefalosporine; Aminoglicozide; Macrolide și „false" macrolide; Tetracicline; Sulfamide; Nitrofurani; Cloramfenicol; Alte antibiotice și chimioterapice; Tuberculostatice; Antibiotice antimicotice; Chimioterapice antivirale.

PENICILINE

Penicilinele sînt antibiotice obținute pe cale de extracție (naturale) sau prin semisinteză. Nucleul lor de bază este acidul 6-aminopenicilanic, de care se leagă un radical, care este diferit pentru fiecare tip de penicilină.

Penicilinele sînt antibiotice bactericide relativ bine tolerate și, în general, puțin toxice.

Benzilpenicilina (Penicilina „G"). Este ușor solubilă în apă, dar instabilă în soluție apoasă, motiv pentru care soluția, odată preparată, trebuie folosită în decurs de 24 ore.

Este inactivată de sucul gastric acid (fapt care nu permite administrarea perorală) și de beta-lactamaza (penicilinaza) unor tulpini de stafilococ, ca și de beta-lactamazele bacililor gramnegativi. După administrare intramusculară, se absoarbe bine, repede și complet. Nivelurile sanguine depind de doză și sînt maxime la 20—30 de minute după administrare, scăzînd relativ repede. Timpul de înjumătățire (T_{50}) este de 30 minute; în caz de insuficiență renală (anurie), acesta ajunge pînă la 10 ore, fapt care, în asemenea situații, impune o prudență deosebită. Absorbția prin mucoase și seroase este foarte redusă.

Difuziunea în țesuturi este relativ bună (aproximativ $^1/_4$—$^1/_5$ din nivelul sanguin). În lichidul cefalorahidian, în condiții normale, pătrunde aproximativ $^1/_{10}$ din concentrația sanguină; în caz de inflamație a meningelor (de exemplu în meningite), difuziunea este mai bună, expunînd bolnavul la grave accidente toxice, dacă se folosesc doze foarte mari.

Se concentrează în bilă (de 1—2 ori mai mult decît în sînge) și în urină (de 5—10—100 ori față de nivelurile din sînge).

Se elimină prin urină sub formă activă; eliminarea penicilinei este întîrziată prin administrarea concomitentă de acid acetilsalicilic, aminofenazonă, sulfamide sau mai ales Probenecid. În acest fel, se mențin pentru un timp mai îndelungat nivelurile sanguine obținute.

Scanned with OKEN Scanner

Spectrul de activitate cuprinde: coci grampozitivi (streptococ, pneumococ, stafilococ); coci gramnegativi (meningococ, gonococ); bacili (difteric, tetanic, cărbunos, perfringens); spirochete; leptospire; actinomicete.

Indicaţiile penicilinei sînt: infecţii locale, regionale sau generale cu germeni sensibili: infecţii respiratorii (angine, otite, sinuzite, preumonii, bronhopneumonii); infecţii cutanate (erizipel, antrax, gangrenă gazoasă, celulite, abcese); infecţii veneriene (lues, gonoree); infecţii biliare şi urinare; infecţii osteoarticulare (osteomielită, artrită supurată); leptospiroze, infecţii cu actinomicete; meningite; septicemii; endocardite (cu germeni sensibili).

În afara infecţiilor cu germeni încă foarte sensibili (streptococ betahemolitic, meningococ, treponemă, gonococ, unii germeni anaerobi), se recomandă ca tratamentul să fie condus şi după antibiogramă.

Contraindicaţiile administrării penicilinei sînt: infecţiile cu germeni rezistenţi la penicilină; bolnavi sensibilizaţi la penicilină.

Rezistenţa la penicilină (în afara celei naturale) se instalează treptat, în „trepte mici, multiple". Penicilina este uneori antagonistă cu unele antibiotice bacteriostatice (de exemplu tetraciclină, cloramfenicol); deseori, este sinergică cu streptomicina şi cu alte aminoglicozide (kanamicină, gentamicină).

Toleranţa locală (intramusculară, intravenoasă sau pe seroase) este în general bună. Injectarea intramusculară este dureroasă (mai ales a soluţiilor de penicilină G potasică) şi în special cînd sînt mai concentrate (peste 200 000 U.I./ml).

Incidentele şi accidentele cunoscute după administrarea de penicilină G se datorează unor tehnici defectuoase sau sensibilizărilor. În cazul unei asepsii incorecte, pot apărea abcese, flegmoane, flebite, iar soluţiile cu concentraţii prea mari produc infiltrate nodulare.

Accidentele de sensibilizare apar frecvent după aplicarea locală pe tegumente sau mucoase (aerosoli în inhalaţii) şi, în mod special, la persoanele cu micoze cutanate (posedă antigene comune cu penicilina) sau cu antecedente alergice (atît la bolnavi, cît şi la personalul medical). Aceste accidente pot fi imediate sau tardive. Cel mai grav dintre ele este şocul anafilactic, frecvent mortal. Se mai pot produce erupţii (maculopapuloase, rujeoliforme, eritematoase sau chiar hemoragice, eritrodermii), dermite de contact, manifestări tip boala serului (boli febrile cu erupţii, adenopatii şi artralgii), febră medicamentoasă, fenomene de tip Herxheimer (de exemulu la începutul tratamentului antiluetic).

Pentru prevenirea acestor incidente şi accidente (deosebit de periculoase uneori), înaintea instituirii tratamentului cu penicilină este obligatorie anamneza minuţioasă privitoare la tratamentele anterioare cu penicilină (cînd şi cum au fost suportate) şi antecedentele alergice. Nu

Scanned with OKEN Scanner

se va administra penicilină bolnavilor la care se ridică cea mai mică bănuială de sensibilizare.

În caz de şoc anafilactic, sînt necesare măsuri urgente: substanţe vasopresoare (adrenalină), hemisuccinat de hidrocortizon, antihistaminice, oxigen etc.

Penicilina G se administrează, în mod obişnuit, în doze de 100 000—200 000 U.I. la 3—4 ore. Dozele pot fi crescute la mai multe zeci de milioane U.I. pe zi, în afecţiunile deosebit de grave (de exemplu endocardită, septicemii). În situaţiile clinice de mai sus, se administrează (cel puţin o parte) în perfuzii intermitente sau continue (pe cateter), în soluţie glucozată izotonică (5%). Se recomandă limitarea administrării locale de penicilină pe tegumente, mucoase sau seroase din cauza potenţialului marcat de sensibilizare.

Fenoximetilpenicilina (Penicilina V) este o penicilină de administrare orală, care nu este inactivată de sucul gastric acid. Este prezentată în comprimate de 200 000 U.I.

Absorbţia digestivă este bună. Nivelurile sanguine sînt cu $^1/_3$—$^1/_2$ mai mici comparativ cu cele obţinute cu doze corespunzătoare de penicilină G. Absorbţia este mai bună pe stomacul gol, de unde necesitatea de a se administra pe nemîncate.

Difuziunea, metabolismul, eliminarea, spectrul de activitate, indicaţiile şi contraindicaţiile sînt identice cu ale penicilinei G.

Toleranţa digestivă este bună, chiar după doze mari. Rareori pot apărea greţuri şi colici abdominale.

Se administrează în doze cu 50% mai mari decît cele de penicilină G, pentru a obţine aceleaşi niveluri sanguine.

Un amestec de procainpenicilină (300 000 U.I.) şi penicilină G potasică (100 000 U.I.), prezentat în flacoane de 400 000 U.I. (*Efitard*), este o penicilină de tip „subacut". Este un preparat folosit în infecţiile cu germeni foarte sensibili la penicilină sau mai ales pentru profilaxie: exemplu profilaxia infecţiilor streptococice la bolnavii cu valvulopatii sau cu reumatism articular acut.

Toleranţa locală este bună. Accidentele de sensibilizare sînt însă mult mai frecvente, datorite penicilinei şi mai ales procainei (de aceea în anamneză trebuie să se insiste şi asupra eventualelor sensibilizări la procaină).

Se administrează intramuscular, profund; calea venoasă este absolut contraindicată.

Contraindicaţiile procainpenicilinei sînt cele ale penicilinei la care se adaugă sensibilizarea la procaină sau produse care o conţin (de exemplu Gerovital). Nu se asociază cu sulfamide din cauza eliberării de acid paraaminobenzoic, care scade activitatea sulfamidelor.

Scanned with OKEN Scanner

Utilizarea acestui produs trebuie să fie cît mai restrînsă datorită sensibilizărilor frecvente.

Benzatinpenicilina (*Moldamin*), prezentată în flacoane de 600 000 şi 1 200 000 U.I., este o penicilină depozit pentru administrare parenterală. După administrarea intramusculară se resoarbe lent (datorită solubilităţii sale foarte reduse), realizînd niveluri sanguine mici, dar persistente (4—7 zile) şi suficiente pentru inhibarea germenilor foarte sensibili (streptococ beta-hemolitic, treponeme). Este indicată pentru: profilaxia reumatismului poliarticular acut şi luesului, cît şi pentru tratamentul de întreţinere al luesului sau al unor afecţiuni streptococice uşoare. Este contraindicată bolnavilor sensibilizaţi la peniciline.

Pe lîngă accidentele produse de penicilina G, se mai pot întîlni necroze locale (tip dermita livedoidă Nicolau), datorită injectării într-o arteriolă; granuloame sau abcese sterile (mai ales atunci cînd substanţa se injectează cu presiune) etc.

Se administrează, la adult, intramuscular profund, lent, în doze de 600 000—1 200 000 U.I., la 6—10 zile.

Clemizolpenicilina (Megacillin) este o penicilină cu acţiune prelungită, cuplată cu un antihistaminic (clemizol), prezentată în flacoane de 1 000 000 U.I. şi de 4 000 000 U.I.

Absorbţia, după administrarea intramusculară este bună. Nivelurile sanguine eficace se menţin 12—24 ore. Toleranţa locală este bună. Ca reacţii adverse pot apărea erupţii, abcese sterile, necroze locale etc. Este indicată în infecţii cu germeni foarte sensibili la penicilină.

Se administrează în doze de 1—2 000 000 U.I. (1—2 flacoane) pe zi. Pentru tratamentul luesului se administrează 4—8 000 000 U.I. pe săptămînă (1—2 flacoane Megacillin forte). În septicemii sau endocardite cu germeni sensibili, se pot da 8—16 000 000 U.I. pe zi (2—4 flacoane Megacillin forte).

Aminobenzilpenicilina (*Ampicilina*) este o penicilină semisintetică, rezistentă la acizi şi inactivată de penicilinază (ca şi penicilinele G şi V). Spectrul antimicrobian este lărgit, incluzînd şi unii germeni gramnegativi. Faţă de cocii grampozitivi, este mai puţin activă decît penicilina G, care va fi preferată în acest caz. Este prezentată sub formă de capsule operculate (0,25 g) pentru administrare orală şi flacoane (0,25 g şi 0,5 g pe flacon) pentru administrare parenterală. Absorbţia, după administrarea orală sau parenterală, este relativ bună. Se concentrează foarte mult în bilă (de 60—80 ori faţă de sînge), fiind un antibiotic de elecţie pentru tratamentul infecţiilor biliare. Se elimină prin urină, nemetabolizată.

Toleranţa este bună. Uneori pot apărea tulburări digestive (greţuri, colici, diaree).

Scanned with OKEN Scanner

Erupţiile cutanate (care nu sînt întotdeauna alergice) sînt întîlnite mai frecvent decît după administrarea altor antibiotice, şi în mod special la bolnavii cu mononucleoză infecţioasă sau cu limfoleucoză.

Este indicată pentru tratamentul infecţiilor cu germeni sensibili: respiratorii (cu coci grampozitivi sau cu bacili gramnegativi); urinare (cu E. coli, enterococ, proteu); digestive (febra tifoidă sau alte salmoneloze); biliare (cu coli sau salmonela); infecţii generalizate (septicemii, endocardite, meningite cu: salmonella, E. coli, hemofil, proteu etc.), singură sau asociată cu aminoglicozide.

Este contraindicată în tratamentul infecţiilor cu germeni rezistenţi, la bolnavii sensibilizaţi şi la gravide în primele 4 luni de sarcină.

Se administrează oral în doză diferită (2—6 g), în raport cu sensibilitatea germenului, severitatea şi localizarea infecţiei. Cînd administrarea orală nu este posibilă, se va recurge la calea parenterală.

Alte preparate (derivaţi) mai noi de amplicilină (de ex. **Amoxicilina, Pivampicilina**) au o absorbţie digestivă mai bună, realizînd niveluri sanguine mai mari.

Carbenicilina (Pyopen) este o penicilină semisintetică, pentru administrare parenterală (fiind inactivată de acizi), care, ca şi ampicilina, nu este rezistentă la penicilinază, dar are un spectru antimicrobian „lărgit" cuprinzînd şi unii germeni gramnegativi (coli, klebsiella, proteu, piocianic).

Este indicată pentru tratamentul infecţiilor severe (septicemii, meningite, infecţii urinare) cu germeni sensibili (în special piocianic, proteu).

Este contraindicată în afecţiunile provocate de germenii rezistenţi la carbenicilină, sau sensibili la alte peniciline, precum şi la bolnavii sensibilizaţi la peniciline.

Toleranţa generală este bună. Toleranţa redusă după aplicarea intramusculară (dureri) şi dozele mari necesare pentru tratamentul infecţiilor sistemice (pînă la 30 g/zi) o fac greu suportată.

Ca şi pentru alte peniciline, administrarea concomitentă de Probenecid îi împiedică eliminarea renală.

Carindacilina (Geopen) şi **Carfecilina** (Uticilin) (esterii indanil şi respectiv fenil ai carbenicilinei) sînt preparate de administrare orală, de folosit doar pentru tratamentul infecţiilor urinare cu piocianic sau proteu (! sensibili la carbenicilină).

Meticilina — este o penicilină semisintetică pentru administrare parenterală (nu este rezistentă la acizi şi deci nu poate fi administrată oral). Calitatea principală a acestei peniciline este rezistenţa ei la penicilinaza stafilococilor, de unde decurge şi indicaţia ei majoră: infecţiile cu stafilococi penicilinazopozitivi (! dar sensibili la meticilină, întrucît sînt şi tulpini rezistente).

Scanned with OKEN Scanner

Se absoarbe bine după administrarea intramusculară, realizînd niveluri maxime la 20—30 de minute şi care durează puţin (3—4 ore).

Difuziunea este asemănătoare penicilinei. Nu trece însă prin bariera hematoencefalică decît în cazul inflamaţiei meningelor. Se concentrează mai puţin decît ampicilina în bilă şi urină. Este eliminată repede, în cea mai mare parte prin rinichi.

Este contraindicată în infecţiile produse de germeni rezistenţi, precum şi în cele produse de germeni sensibili la penicilina G. De asemenea este contraindicată bolnavilor sensibilizaţi la peniciline.

Toleranţa locală şi generală este bună. Fenomenele de sensibilizare (ca febra medicamentoasă) par a fi mai frecvente.

Conţinutul unui flacon (1 g substanţă activă) se solubilizează în 2—4 ml apă distilată sau ser fiziologic şi se administrează intramuscular profund, lent, la 4—6 ore (4—6 g/zi). Pentru tratamentul infecţiilor grave (de exemplu septicemii), dozele sînt de obicei mai mari (8 g) sau se recurge la administrarea intravenoasă (în perfuzii în soluţie glucozată izotonică 5%). Soluţiile de antibiotic se folosesc imediat după preparare, întrucît se inactivează repede.

Oxacilina (prezentată sub formă de capsule şi flacoane conţinînd 0,25 g substanţă activă) este o penicilină semisintetică, rezistentă la penicilinaza stafilococilor, ca şi Meticilina. Poate fi administrată şi pe cale orală, fiind rezistentă la pH-ul acid gastric (spre deosebire de Meticilină).

Absorbţia este bună şi rapidă după administrare orală (mai bună pe nemîncate) şi intramusculară. Se elimină relativ repede pe cale renală.

Spectrul ei de activitate este asemănător Meticilinei. Faţă de germenii sensibili la penicilina G este mai puţin activă, în schimb faţă de cei penicilinazopozitivi este mai activă decît Meticilina.

Indicaţiile cuprind (ca şi pentru Meticilină) infecţiile cu stafilococi penicilinazopozitivi.

Este contraindicată în infecţiile cu stafilococi rezistenţi la oxacilină sau sensibili la penicilină G (stafilococi penicilinazonegativi), la bolnavi sensibilizaţi la peniciline, precum şi la gravide în primele 4 luni de sarcină.

Toleranţa locală şi generală este bună. Fenomenele de sensibilizare sînt asemănătoare cu ale celorlalte peniciline.

Se administrează în doză de 2—4 g, mai rar 6 g, pe cale orală, de preferat pe nemîncate; cînd această cale nu este posibilă sau cînd este necesar, se administrează intramuscular sau intravenos.

La copii cu greutate sub 40 kg, dozele variază între 0,05—0,1 g/kilocorp şi pe zi, în 4 prize, la intervale de 6 ore.

Scanned with OKEN Scanner

Cloxacilina (prezentată în capsule sau flacoane cu 0,25 g sare sodică) este tot o penicilină semisintetică, rezistentă la acizi și la penicilinază.

Se absoarbe mai bine decît oxacilina după administrare orală, realizînd niveluri sanguine mai mari.

Indicațiile și contraindicațiile (principale) sînt asemănătoare cu ale oxacilinei și meticilinei.

Doza pentru 24 ore este de 1—4 g, administrată de preferat pe cale orală.

La copiii sub greutatea de 20 kg, dozele sînt de 0,05—0,1 g/kilocorp/zi, repartizate în 4 prize, la intervale de 6 ore.

CEFALOSPORINE

Cefalosporinele sînt antibiotice semisintetice, bactericide, cu structură chimică de bază (acidul 7-aminocefalosporanic) și mecanisme de acțiune asemănătoare penicilinelor.

Cefalosporinele sînt rezistente la beta-lactamaza stafilococilor, precum și la unele enzime asemănătoare ale bacililor gramnegativi. Aceasta explică activitatea lor pe cocii grampozitivi (inclusiv pe stafilococii penicilinazopozitivi și exceptînd adeseori enterococii) și pe multe tulpini de germeni gramnegativi (gonococ, hemofili, coli, klebsiella, proteus etc.). Sînt inactive față de piocianic și proteii indolpozitivi.

Cefalosporinele sînt indicate pentru tratamentul inițial al unor infecții (generale, respiratorii, urinare) al căror agent etiologic sau sensibilitatea lui la antibiotice nu sînt cunoscute.

Sînt contraindicate bolnavilor sensibilizați la cefalosporine; trebuie, de asemenea, să fie administrate cu prudență bolnavilor sensibilizați la peniciline. Alte contraindicații, precum și reacțiile adverse sînt în funcție de însușirile farmacologice ale preparatelor.

Cefalotina (Keflin) este o cefalosporină de administrare parenterală.

După administrare intramusculară se absoarbe bine, realizînd niveluri sanguine eficace pentru 4—6 ore. Se elimină sub formă activă pe cale renală, realizînd concentrații mari în urină.

Toleranța locală (după administrare i.m. sau i.v.) este mediocră: dureri importante la locul injecției intramusculare și iritații endovenoase după administrarea intravenoasă. Reacțiile adverse sînt relativ rare și constau din: fenomene alergice (erupții, febră, eozinofilie), leucopenie.

Se administrează, la adult, în doză de 2—6—12 grame pe zi, după natura și localizarea infecției.

Cefalexina (Ceporex) este o cefalosporină de administrare orală, care nu este inactivată de sucul gastric.

Scanned with OKEN Scanner

Toleranţa digestivă este relativ bună, iar toxicitatea redusă. Reacţiile adverse sînt rare şi constau din: diaree, greţuri, vărsături, dureri abdominale şi, mult mai rar, erupţii, candidoze.

La adult, se administrează în doză de 1—4 g/zi în 4 prize. Doza pentru copil este de 0,025—0,1 g/kilocorp/zi, administrată în 6 prize (nu mai mult de 4 g/zi).

Cefaloridina, cefalosporină de administrare parenterală, superioară în anumite privinţe cefalotinei, este din ce în ce mai puţin folosită în practica clinică datorită nefrotoxicităţii ei şi existenţei unor altor cefalosporine superioare.

Cefazolina (Kefzol) este o cefalosporină de administrare parenterală, de curînd introdusă în practica clinică. Are o serie de caracteristici farmacologice superioare altor cefalosporine.

AMINOGLICOZIDE

Aminoglicozidele sînt antibiotice bactericide relativ toxice (oto- şi nefrotoxice).

Spectrul antimicrobian al aminoglicozidelor include (în proporţii şi grade diferite) atît germeni grampozitivi, cît şi gramnegativi şi bacili acidoalcoolorezistenţi (de exemplu b. Koch).

Streptomicina. După administrarea orală, absorbţia este practic nulă, fără a fi distrusă de sucurile digestive. După administrarea intramusculară, se absoarbe bine şi difuzează relativ bine în ţesuturi, cu excepţia lichidului cefalorahidian. Se concentrează în urină şi se elimină în mare parte pe cale renală.

Streptomicina are (deseori) acţiune sinergică cu penicilina G şi ampicilina asupra enterococului şi uneori şi asupra altor streptococi.

Toleranţa locală (după administrare intramusculară) este bună, în timp ce toleranţa orală este mediocră (greţuri, vărsături).

Toxicitatea streptomicinei este relativ mare, mai ales pentru perechea a VIII-a de nervi cranieni (acusticovetibular), şi în special pentru ramura vestibulară.

În caz de insuficienţă renală se realizează niveluri sanguine ridicate şi periculoase de streptomicină.

Reacţiile de sensibilizare (erupţii, chiar eritrodermii, febră medicamentoasă) apar mai des la personalul care o manipulează, fără a excepta bolnavul.

Indicaţiile terapeutice actuale ale streptomicinei sînt: tuberculoza (în asociere cu alte tuberculostatice); infecţii severe (de exemplu endocardite) cu enterococ sau alţi streptococi rezistenţi la penicilină G (în asociere cu penicilină G sau ampicilină); tularemia; bruceloza.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicații: infecții cu germeni rezistenți; bolnavi sensibilizați la streptomicină; afecțiuni renale acute sau cronice, tulburări acustico-vestibulare.

Produsul românesc (*Streptomicină*) este prezentat sub formă de flacoane injectabile (1 g/flacon), conținînd streptomicină sulfat.

Alte două produse și anume (*Strepancil* (1 g/flacon, conținînd un amestec de streptomicină pantotenat și streptomicină sulfat) și *Strevital* (pe lîngă 1 g streptomicină sulfat conține vitamine din grupa B, metionină, histidină) sînt indicate pentru tratamente de durată mai lungă (de exemplu tuberculoză), avînd avantajul teoretic al unei neurotoxicități acusticovestibulare diminuate.

Streptomicina se administrează în injecții intramusculare, în doză de 1—2 g/zi, repartizată în 2—4 prize. La copil, doza este de 0,02—0,04 g/kilocorp/zi, administrată în 2—4 injecții, la intervale de timp egale.

Kanamicina este prezentată sub formă de sulfat de kanamicină, în flacoane (1 g/flacon). Administrată oral, nu se resoarbe; administrată intramuscular, se absoarbe bine și rapid, obținîndu-se niveluri sanguine eficace, care se mențin aproximativ 8 ore.

Difuziunea în țesuturi este relativ bună, cu excepția sistemului nervos. Concentrația renală este de 2—3 ori mai mare ca cea sanguină.

Se elimină (aproximativ $^1/_2$) sub formă activă, prin urină, în care se concentrează de 30—700 ori; în bilă, nivelurile de kanamicină sînt mai mici decît cele din sînge.

Spectrul de activitate cuprinde: coci grampozitivi (stafilococ, pneumococ); bacili gramnegativi (coli salmonella, shigella, klebsiella, hemofili); bacili acidoalcoolorezistenți (b. Koch).

Toleranța locală (orală, intramusculară) este relativ bună.

Kanamicina este nefrotoxică, în special după tratamente prelungite. Efectul ototoxic este mai redus decît după streptomicină; este însă ireversibil, mai ales în caz de insuficiență renală (cînd se realizează niveluri toxice).

Kanamicina este indicată în: infecții generale (septicemii, endocardite, meningite), infecții respiratorii, genitourinare, produse de germeni sensibili la kanamicină, dar rezistenți la alte antibiotice mai puțin toxice. Se asociază cu penicilinele în tratamentul stafilocociilor sau al endocarditelor.

Se folosește și pentru profilaxia infecțiilor urinare după cateterisme sau sondaje vezicale (prin instilații intravezicale).

Este contraindicată în: infecțiile cu germeni rezistenți; infecțiile cu germeni sensibili la alte antibiotice existente și mai puțin toxice, precum și la bolnavii cu nefropatii acute sau cronice.

Scanned with OKEN Scanner

Kanamicina se administrează în doză zilnică de 1 g, repartizată în 2—3 prize. Doza pentru copil este de 0,015—0,03 g/kilocorp/zi. Durata tratamentului, în afecţiunile acute, nu trebuie să depăşească 10—14 zile. În timpul tratamentului, se va urmări diureza, examenul sumar de urină, creatinina sanguină, funcţia auditivă şi vestibulară, precum şi nivelurile antimicrobiene din sînge.

Neomicina. Din cauza toxicităţii mari, nu se administrează parenteral. După administrarea orală, nu se resoarbe, eliminîndu-se ca atare prin scaun. Excepţie fac sugarii, bătrînii şi bolnavii cu leziuni ulcerative ale tubului digestiv, unde este posibilă absorbţia prin mucoasa intestinului.

Spectrul de activitate cuprinde germeni gramnegativi: shigella, salmonella, coli, klebsiella.

Toleranţa imediată după administrare orală este bună şi accidentele alergice sînt mai puţin frecvente.

Este indicată pentru tratamentul infecţiilor digestive cu germeni sensibili (de exemplu dizenterie); pentru sterilizarea florei intestinale (de exemplu în cursul comelor hepatice); pentru pregătirea preoperatorie în intervenţii pe tubul digestiv.

Se mai foloseşte şi în aplicaţii locale, pentru tratamentul unor infecţii ale pielii, fiind obişnuit asociată cu alte antibiotice ca bacitracina (de exemplu preparatul Negamicin B), avînd acţiune sinergică.

Este contraindicată în: ocluzie intestinală, leziuni ulcerative ale tubului digestiv (se poate resorbi), precum şi în infecţiile cu germeni rezistenţi.

Produsul românesc (*Negamicin*) este prezentat sub formă de comprimate de 0,5 g.

Se administrează, la adult, în doză de 2—3 g pe zi, pentru sterilizarea florei intestinale; în coma hepatică, se folosesc doze mai mari (4—6 g) pe zi.

Gentamicina (Garamycin) este prezentată în fiole de 2 ml conţinînd 0,04 g (40 mg) de sulfat de gentamicină pe ml.

După administrarea orală, absorbţia este nulă; în schimb, se absoarbe bine după administrarea intramusculară.

Timpul de înjumătăţire este de 2—3 ore. În caz de insuficienţă renală, timpul de înjumătăţire creşte periculos de mult, realizîndu-se concentraţii toxice.

Difuziunea în ţesuturi este slabă. Se concentrează în rinichi şi se elimină sub formă activă prin urină.

Spectrul de activitate este larg şi cuprinde: germeni grampozitivi (stafilococ, pneumococ, enterococ); gramnegativi (coli, klebsiella, proteu, salmonella, piocianic); b. Koch.

Scanned with OKEN Scanner

Toleranţa locală este relativ bună. În concentraţii mari (de exemplu în insuficienţa renală) sau prin tratamente prelungite este nefro- şi neurotoxică (în special pentru nervul vestibular).

Este indicată în: infecţii generale: septicemii, endocardite cu stafilococ sau bacili gramnegativi; infecţii respiratorii: pneumonii, bronhopneumonii (cu stafilococ sau germeni gramnegativi); infecţii urinare cu coli, klebsiella, proteu, piocianic. În tratamentul infecţiilor urinare, trebuie să se alcalinizeze urina (cu bicarbonat de sodiu peroral), deoarece antibioticul este mai activ în mediu alcalin.

Deseori, în tratamentul unor infecţii sistemice severe (de exemplu septicemii), gentamicina se asociază (cu efect adeseori sinergic) cu peniciline (penicilină G, ampicilină, oxacilină, carbencilină) sau cu cotrimoxazol (Septrin).

Este contraindicată în: infecţiile cu germeni rezistenţi sau produse de germeni sensibili la alte antibiotice mai puţin toxice; la bolnavii cu nefropatii acute sau cronice; la gravide.

Tratamentul cu gentamicină trebuie să fie atent controlat (pentru a se şti dacă este eficient şi în acelaşi timp dacă nu este nociv): starea funcţiei renale (diureză, creatinină sanguină) şi funcţiei acusticovestibulare, niveluri antimicrobiene din sînge.

MACROLIDE ŞI „FALSE" MACROLIDE

Eritromicina. Se absoarbe bine şi repede după administrare orală şi difuzează relativ bine în ţesuturi, concentrîndu-se în ficat (de aproximativ 40 de ori mai mult ca în sînge) şi în rinichi. Nu pătrunde în lichidul cefalorahidian.

Se elimină, în parte inactivată, prin bilă, urină şi scaun.

Spectrul de activitate este asemănător penicilinei G, cuprinzînd, în plus, unii stafilococi rezistenţi la penicilină, precum şi micoplasme şi hemofili.

Toleranţa digestivă este relativ bună şi numai rareori apar greţuri, vărsături sau diaree. Toleranţa intramusculară este foarte redusă; administrarea intravenoasă este ceva mai bine tolerată (produce, uneori, iritaţia endovenei, urmată în unele cazuri de flebită sau chiar tromboză venoasă). În doze mari, eritromicina este hepatotoxică. Alte reacţii adverse (de exemplu erupţii alergice) sînt rare.

Indicaţii: infecţii moderate şi uşoare cu germeni grampozitivi la bolnavi sensibilizaţi la peniciline; infecţii cu stafilococi producători de penicilinază, dar sensibili la eritromicină; difterie (bolnavi şi purtători); infecţii cu *Mycoplasma pneumoniae*.

Scanned with OKEN Scanner

Contraindicaţii: infecţii cu germeni rezistenţi, bolnavi sensibilizaţi la eritromicină sau cu insuficienţă hepatică.

Produsul românesc pentru administrare orală (*Eritromicină propionil*) este prezentat sub formă de comprimate de 0,2 g. Se administrează (de preferat cu ½ oră înainte sau la 3 ore după mese) în doză de 1,2—2 şi uneori pînă la 4 g/zi, la adult, şi 0,025—0,04 g/kilocorp/zi, la copil.

Un alt preparat, etilsuccinatul de eritromicină (*Erythroped*) este prezentat sub formă de granule pentru suspensie, fiind folosit în pediatrie.

Suspensia, preparată prin adăugarea a 46 ml apă distilată în flaconul original, conţine 0,2 g în 5 ml şi poate fi utilizată în decurs de 5 zile. Doza pentru copil este de 0,03 g/kilocorp/zi.

Produsul pentru administrare parenterală (*Eritromicină lactobionat*) este prezentat în flacoane de 0,3 g, fiind indicat în infecţii severe (septicemii cu stafilococ, difterie), atunci cînd calea orală nu este accesibilă.

Pe cale parenterală, se administrează 0,6—0,9 g (2—3 flacoane), în perfuzie intravenoasă lentă. Conţinutul unui flacon este solubilizat în 6 ml apă distilată şi este introdus în 250 ml de soluţie glucozată izotonică (5%). Nu se va solubiliza cu ser fiziologic (de NaCl) deoarece precipită.

Perfuzia va fi făcută lent, pentru a diminua iritaţia endovenei.

Spiramicina (Rovamycina), un alt antibiotic din familia macrolidelor, cu acelaşi spectru antimicrobian ca şi eritromicina, se pare că difuzează şi se concentrează mai bine în sinusurile feţei şi în ţesutul pulmonar.

În grupa **„falselor macrolide"** sînt cuprinse unele antibiotice cu structură chimică diferită de aceea a macrolidelor, dar cu activitate antimicrobiană, mecanisme de acţiune şi unele însuşiri farmacocinetice asemănătoare macrolidelor: **Lincomicina** şi derivatul (mai activ şi ceva mai bine tolerat) al acesteia — **Clindamicina** — sînt indicate pentru tratamentul unor infecţii cu germeni grampozitivi la bolnavi sensibilizaţi la peniciline; infecţii cu stafilococi penicilinazopozitivi; infecţii osteoarticulare cu germeni sensibili (lincomicina şi clindamicina difuzează şi se concentrează în ţesutul osos).

Clindamicina este activă şi pe germeni anaerobi (de exemplu *Bacteroides*) faţă de care penicilinele şi aminoglicozidele sînt deseori inactive.

Tratamentele mai prelungite cu aceste antibiotice pot fi urmate, în unele cazuri, de instalarea unei enterocolite pseudomembranoase, deosebit de severe.

Scanned with OKEN Scanner

Sînt antibiotice bacteriostatice cu spectru larg de acţiune.

Absorbţia digestivă a tetraciclinelor este bună. Din intestin, o parte trece în circulaţia generală, ajungînd în ţesuturi, de unde se elimină sub formă activă; altă parte trece în circuitul enterohepatobiliar; o altă parte se inactivează metabolic, iar o ultimă parte se elimină, sub formă activă, prin fecale.

Difuziunea în ţesuturi este bună. Pătrund uşor prin seroase (pleură, peritoneu, pericard), dar trec foarte puţin în lichidul cefalorahidian.

Se concentrează în special în ficat, rinichi, plămîni şi splină.

Spectrul de activitate al tetraciclinelor cuprinde: germeni grampozitivi (streptococ, pneumococ, enterococ, anaerobi, antrax); germeni gramnegativi (neisseria, shigella, salmonella, hemofil); ricketsii, chlamydii, mycoplasme. Multe tulpini din aceşti germeni pot fi rezistente la tetraciclină.

Toleranţa locală şi generală este relativ bună. Uneori, pot apărea reacţii adverse şi anume: tulburări digestive (anorexie, greţuri, vărsături), dismicrobisme intestinale, candidoze (glosite, stomatite, esofagite); fenomene de fotosensibilizare; tulburări de dentiţie şi de creştere a oaselor, dacă se administrează gravidelor în ultimele 4 luni de sarcină sau copiilor pînă la 4—7 ani (depozite galbene în dinţi şi blocare a nucleilor de osificare); fenomene alergice (erupţii, febră).

Tetraciclinele, cu excepţia doxiciclinei, pot provoca o creştere a azotemiei sau decompensarea unei insuficienţe renale (chiar compensată anterior), datorită efectului lor antianabolic.

Preparatele depăşite ca durată sînt hepato- şi nefrotoxice.

Indicaţii: pneumonii acute (mai ales cu *Mycoplasma pneumoniae*, chlamidii, rickettsii); dizenterie (microbiană sau amoebiană); holeră; infecţii biliare cu germeni sensibili; rickettsioze acute (tifos exantematic, febră Q, febră butonoasă); uretrite negonococice (cu mycoplasme, chlamidii); bruceloză.

Contraindicaţii: în infecţii cu germeni rezistenţi sau sensibili la alte antibiotice; bolnavi sensibilizaţi la tetracicline, bolnavi cu ulcer (în puseu acut), cu colită ulceroasă, insuficienţă renală.

Produsul românesc — *Tetraciclină* — pentru administrare orală este prezentat sub formă de drajeuri (0,125 şi 0,250 g pe drajeu) şi sub formă de capsule operculate (0,25 g/capsulă).

Se administrează, la adult, în doză de 2—4 g pe zi, în 4 prize, la intervale de timp egale. La copil, doza este de 0,0125—0,05 g/kilocorp şi pe zi, repartizată în 4 prize.

Un alt preparat — *Tetraciclină complex* — este prezentat sub formă de pulbere în flacoane de 20 şi de 100 g, conţinînd pe lîngă tetraci-

Scanned with OKEN Scanner

clină şi vitamine din grupul B şi Nipagin (antifungic). O linguriţă (măsura cu care este prevăzut flaconul) rasă conţine echivalentul a 0,05 g de tetraciclină. Se administrează la copii, sub formă de mixtură, cu ceai, lapte, griş, în doză de 0,02 g/kilocorp/zi.

Pirolidinmetiltetraciclina (*Solvocilin*) este o formă solubilă de tetraciclină, prezentată sub formă de flacoane pentru administrare intravenoasă (0,3 g/flacon) şi intramusculară (0,35 g/flacon).

Soluţia de injectat se prepară extemporaneu solubilizînd conţinutul unui flacon în 10 ml apă distilată pentru administrarea i.v. şi în 2 ml apă distilată pentru administrare i.m. (! preparatul pentru administrare i.m. nu se va injecta i.v.).

Indicaţii: infecţii severe care răspund la tratamentul cu tetraciclină şi cînd trebuie să se obţină în scurt timp niveluri sanguine ridicate; atunci cînd calea orală nu este accesibilă; intervenţii chirurgicale pe tubul digestiv, dismicrobisme intestinale; la bolnavi care nu cooperează (comatoşi, tulburări de deglutiţie).

Reacţii adverse posibile sînt: gust metalic, care dispare repede; tulburări hepatice sau pancreatice (după doze mari şi prelungite); ameţeli, hiperemia feţei, senzaţia de căldură (după injectarea rapidă).

Doza pentru adult este de 1—3 flacoane pe zi (echivalentul a 0,25—0,75 g tetraciclină clorhidrat) în perfuzie venoasă, în injecţii intravenoase lente sau intramusculare, la 8—12 ore interval.

Metaciclina (Rondomicina), prezentată sub formă de capsule a 0,3 g, are o absorbţie digestivă mai bună decît tetraciclina clorhidrat.

Se administrează în doză de 0,6 g/zi, la adult, avînd indicaţiile generale ale tetraciclinelor.

Doxiciclina (Vibramycin) este prezentată sub formă de capsule (0,1 g/capsulă) şi flacoane injectabile (0,1 g/flacon). Se absoarbe foarte bine din tubul digestiv, fără a fi influenţată de starea de plenitudine gastrică. Acţiunea antimicrobiană este prelungită, ceea ce permite administrarea de doze mici şi la intervale mari de timp.

La adult, doza este de 0,2 g (2 capsule) în prima zi, apoi 0,1 g (1 capsulă) pe zi, timp de aproximativ 7—10 zile. În infecţiile severe, se dau 0,2 g zilnic, în raport şi cu toleranţa bolnavului. La copil (pînă la 50 kg), se dau 0,004 g/kilocorp în prima zi, în continuare doza zilnică fiind de 0,002 g/kilocorp.

Soluţia injectabilă se prepară solubilizînd conţinutul unui flacon în 5 ml apă distilată sterilă. Indicaţiile administrării parenterale (i.m. sau i.v.) sînt asemănătoare cu ale pirolidinmetiltetraciclinei, cu deosebirea că poate fi administrată şi la bolnavi cu insuficienţă renală.

Reacţiile adverse sînt rare şi constau din: greţuri, vărsături, diaree. Spre deosebire de alte tetracicline, doxiciclina nu are efect antianabolic şi poate fi administrată şi la bolnavi cu insuficienţă renală.

Scanned with OKEN Scanner

SULFAMIDE

Sulfamidele sînt chimioterapice cu acţiune, în general, bacteriostatică şi cu spectru relativ larg.

Sulfamidele se deosebesc între ele prin unele însuşiri farmacologice şi mult mai puţin prin activitate sau spectru.

Absorbţia digestivă este bună, exceptînd sulfamidele neresorbabile (sulfaguanidină, formosulfatiazol). Nivelul sanguin este diferit cu tipul de sulfamidă. În sînge, o parte se leagă, reversibil, cu proteinele.

Difuziunea în ţesuturi este relativ bună, concentrîndu-se mai ales în ficat şi rinichi. În lichidul cefalorahidian, difuzează aproximativ 30—80% din nivelul sanguin.

Timpul de înjumătăţire variază cu tipul de sulfamidă: 6 ore pentru sulfatiazol; 20 ore pentru sulfadiazină; 60 ore pentru sulfametoxipiridazină. În funcţie de timpul de înjumătăţire, sulfamidele sînt clasificate în 3 grupe: acute, subacute (semidepozit) şi lente (depozit).

Sulfamidele solubile se elimină prin urină, iar cele neresorbabile prin scaun.

Spectrul de activitate al sulfamidelor cuprinde: coci grampozitivi (streptococ, pneumococ); coci gramnegativi (meningococ, gonococ); bacili gramnegativi (dizenterici, salmonelle, coli etc.).

Toleranţa digestivă este, în general, bună. Ca reacţii adverse pot apărea: tulburări gastrointestinale (greţuri, vărsături); complicaţii renale (prin precipitarea în tubii renali a sulfamidelor acute, în situaţia în care diureza este redusă, iar pH-ul urinii este acid); tulburări hematologice (hemoliză, anemie aplastică, agranulocitoză, purpură); manifestări alergice (erupţii de diferite tipuri, pînă la eritemul nodos).

Indicaţia principală actuală a sulfamidelor o constituie infecţiile urinare acute. Mult mai rar se folosesc în alte situaţii clinice.

Contraindicaţii: sensibilizare la sulfamide, infecţii cu germeni rezistenţi, insuficienţă hepatică sau renală acută, leucopenie, graviditate.

Sulfacetamida, prezentată sub formă de soluţie apoasă 10% de sulfacetamidă sodică, în preparatul *Colir cu sulfacetamidă* este folosită pentru tratamentul conjunctivitelor: gonococice, granuloase, cu bacili Morax-Axenfeld şi Weeks. Se instilează în sacul conjunctival cîte 1—2 picături din 3 în 3 ore.

Sulfatiazolul, prezentat sub formă de comprimate de 0,5 g, este o sulfamidă activă, dar prost tolerată (produce greţuri şi vărsături după administrarea orală).

Reacţiile adverse cele mai frecvente sînt cele de sensibilizare: erupţii, eritem nodos şi, mai rar, blocaj renal.

La adult, se administrează în doză de 0,1—0,2 g/kilocorp/zi în 6—8 prize, în raport cu toleranţa bolnavului şi cu natura bolii.

Scanned with OKEN Scanner

Sulfafurazolul (*Neoxazol*) este prezentat în comprimate (0,5 g), suspensie orală pentru uz pediatric şi fiole (2 g/fiolă) de uz limitat.

Este o sulfamidă activă, relativ bine tolerată, solubilă în urină şi cu toxicitate renală redusă.

Se foloseşte pentru tratamentul infecţiilor urinare; este necesară alcalinizarea urinii (cu bicarbonat de sodiu peroral) şi asigurarea unei diureze corespunzătoare.

Se administrează, la adult, 3—6 g pe zi ca doză de atac, apoi 2—3 g zilnic ca doză de întreţinere.

Ftalilsulfatiazol este o sulfamidă greu solubilă, cu absorbţie digestivă practic nulă, prezentată sub formă de comprimate de 0,5 g. Întrebuinţarea clinică este foarte redusă, iar produsul tinde să fie abandonat.

Sulfafenazolul este o sulfamidă semidepozit, prezentată în comprimate de 0,5 g. Se absoarbe bine în tubul digestiv. Nivelurile sanguine maxime apar la 3—4 ore şi se menţin în limite utile 8—12 ore. Se concentrează bine în urină, de aceea este indicat în tratamentul infecţiilor urinare.

Se administrează 2 g/zi 2—3 zile, apoi 1 g pe zi, asigurîndu-se un aport corespunzător de lichide şi urmărindu-se diureza.

Sulfametoxidiazina (*Sulfametin*), prezentată în comprimate (de 0,5 g) şi suspensie (5%) pentru uz pediatric, este o sulfamidă depozit, cu absorbţie digestivă bună şi relativ completă şi eliminare lentă.

Este indicată în tratamentul infecţiilor urinare acute. Se administrează în doză de 1,5 g (3 comprimate luate deodată) în prima zi, 1 g (2 comprimate) a doua zi, şi se continuă cu cîte 0,5 g (un comprimat) pe zi timp de 10—14 zile. La copiii mai mari de 3 luni, se administrează 0,25—0,75 g în prima zi, apoi se continuă cu 0,125—0,375 g pe zi, după vîrstă.

Sulfatolamida (Marbadal) este o sulfamidă cu acţiune asupra germenilor anaerobi şi unii germeni aerobi. Este prezentată în flacoane care conţin 10 g pulbere sterilă, fiind indicată pentru tratamentul empiemelor pleurale, infecţiilor locale *post-partum*, în stomatologie şi O.R.L. Se administrează local (de ex. intrapleural) în doze de 5—15 g/zi.

Cotrimoxazolul (Septrin) este un chimioterapic nou, deosebit de valoros, cu acţiune bacteriostatică şi deseori bactericidă, datorită acţiunii sinergice a celor 2 constituenţi: sulfametoxazol şi trimetoprim.

Este prezentat sub formă de comprimate care conţin 0,4 g sulfametoxazol şi 0,08 g trimetroprim.

Se absoarbe bine după administrare orală, realizînd niveluri sanguine eficace, care durează 8—10 ore.

Difuzează bine în ţesuturi, pătrunzînd şi în lichidul cefalorahidian. Se elimină relativ lent, pe cale renală, realizînd concentraţii foarte mari şi active în urină.

Scanned with OKEN Scanner

Spectrul de activitate cuprinde: germeni grampozitivi (streptococ, stafilococ, enterococ, pneumococ); germeni gramnegativi (coli, klebsiella, proteu, salmonella, shigella).

Indicaţii: infecţii urinare (atît în faza acută, cît şi ca tratament de supresie); febră tifoidă şi alte salmoneloze sistemice; gonoree; bruceloză; febră Q; infecţii severe (septicemii, bronhopneumonii) cu stafilococ sau cu bacili gramnegativi sensibili (mai bine în asociere cu gentamicina).

Contraindicaţii: bolnavi sensibilizaţi la sulfamide, insuficienţă renală, hemopatii, graviditate.

Reacţiile adverse sînt rare şi constau din: greţuri, erupţii şi, uneori, tulburări ale hematopoiezei.

La adult, se administrează în doză de 4 comprimate/zi, cîte 2 la 12 ore, durata tratamentului fiind de 7—14 zile.

Pentru copiii mai mari de 12 ani, doza este de 1 comprimat la 12 ore.

NITROFURANI

Nitrofuranii sînt chimioterapice de sinteză, cu acţiune bacteriostatică şi bactericidă. Sînt, în general, greu toleraţi, realizînd niveluri mici în organism, din care cauză şi utilizarea lor este limitată.

Spectrul de activitate cuprinde: germeni grampozitivi şi negativi: stafilococ, coli, gonococ, tific şi alte salmonelle, shigelle, aerobacter, spirochete, trichomonas.

Reacţii adverse: tulburări gastrointestinale (greţuri, vărsături, diaree); reacţii alergice (erupţii, dermite de contact, febră medicamentoasă, manifestări pulmonare); nevrite periferice (uneori severe, rebele la tratament); tulburări hematologice (hemoliză, leucopenie, trombocitopenie, formare de methemoglobină).

Nitrofuranii sînt indicaţi în tratamentul infecţiilor cu germeni sensibili, în funcţie de însuşirile farmacologice ale preparatelor şi de localizarea infecţiei.

Sînt contraindicaţi la bolnavii cu leziuni renale şi la persoanele sensibilizate, sau cînd pot fi înlocuiţi, eficient, cu antibiotice mai bine tolerate.

Furazolidon, prezentat sub formă de comprimate (a 0,1 g), este un derivat de nitrofuran, care (administrat oral) nu este inactivat de sucul gastric şi se absoarbe foarte puţin, acţionînd local. Se elimină prin scaun sub formă inactivă; în urină, apare în cantităţi foarte mici.

Toleranţa digestivă este relativ bună, cu toate că uneori apar greţuri, vărsături, ameţeli.

Indicaţii: enterocolite bacteriene, dizenterie, rectite (în clisme), vaginite cu trichomonas. Va fi administrat cu deosebită prudenţă bolnavilor cu insuficienţă renală.

Scanned with OKEN Scanner

La adult, se administrează în doză de 0,4 g/zi; la copiii mai mici de un an, doza este de 0,008—0,016 g de 4 ori/zi; la copiii între 1—5 ani, 0,025—0,033 g de 4 ori/zi; la copiii mai mari de 5 ani, 0,05 g de 4 ori/zi. Întotdeauna doza zilnică va fi repartizată în 4 prize.

Nitrofurantoin, prezentat sub formă de comprimate de 0,1 g, are o absorbţie digestivă bună. Se concentrează bine în urină şi foarte slab în bilă. Este inactivat, prin metabolizare, în proporţie de 50%. Se elimină prin urină sub formă activă, fiind mai activ în urina acidă.

Este preparatul de nitrofuran cel mai bine tolerat, reacţiile adverse fiind întîlnite rar.

Este folosit în tratamentul infecţiilor urinare cu germeni sensibili (atît al puseurilor acute, cît şi ca tratament de supresie).

Nivelurile antimicrobiene urinare de Nitrofurantoin sînt eficiente faţă de mulţi germeni, pe cînd cele sanguine nu sînt adecvate.

Este contraindicat la bolnavi cu insuficienţă renală.

Se administrează, la adult, în doză de 0,3—0,4 g/zi, în 4 prize; la copil, doza este de 0,005—0,008 g/kilocorp/zi, administrată în 3—4 prize, în timpul meselor, cu puţin lapte.

Trebuie urmărit în permanenţă pH-ul urinii, în aşa fel ca acesta să fie acid; în caz contrar, se va acidifia urina, administrînd bolnavului clorură de amoniu (Diurocard) sau vitamină C.

Nitrofuralum (Nitrofurazona) este prezentat ca soluţie (0,2%), unguent (0,2%) şi ovule (0,2 g/ovul) şi este folosit rar, în aplicaţii locale, pentru tratamentul plăgilor infectate, abceselor, fistulelor şi al vaginitelor cu trichomonas.

CLORAMFENICOL

Cloramfenicol este un antibiotic de sinteză, bacteriostatic, cu spectru larg.

Absorbţia digestivă este bună. Timpul de înjumătăţire este de 4—5 ore. Pătrunde în concentraţii utile în ţesuturi, umori, limfă şi placentă. Este antibioticul care pătrunde cel mai bine în lichidul cefalorahidian (30—50% din nivelul sanguin). Este inactivat în ficat, eliminîndu-se în cea mai mare parte prin bilă şi urină sub formă inactivă.

Spectrul de activitate cuprinde: germeni gramnegativi (salmonele, dizenterici, coli, bacilul tularemic, bacilul pestos, brucele, hemofili); germeni grampozitivi, rickettsii, chlamydii.

Toleranţa digestivă este, în general, bună, cu toate că uneori pot apărea: greţuri, vărsături, colici, dismicrobisme, tulburări nervoase.

Alte reacţii adverse importante sînt: tulburări hematologice (leucopenie pînă la agranulocitoză şi accidentul sever, anemia aplastică); reacţii alergice şi febrile; nevrită periferică şi alte tulburări nervos centrale; fe-

Scanned with OKEN Scanner

nomen Herxheimer (de ex. la începerea cu doze mari a tratamentului febrei tifoide, datorită eliberării unei cantităţi crescute de endotoxină tifică); sindrom „cenuşiu" (la prematuri şi nou-născuţi).

Indicaţiile actuale ale cloramfenicolului sînt: febra tifoidă şi alte salmoneloze sistemice (cu salmonele sensibile la cloramfenicol); meningite acute purulente (cu germeni sensibili) la bolnavi sensibilizaţi la peniciline; abcese cerebrale, infecţii generale şi abdominogenitale cu germeni anaerobi (cînd nu este eficace şi disponibil un alt antibiotic).

Contraindicaţii: infecţii cu germeni sensibili la alte antibiotice mai puţin toxice; infecţii cu germeni rezistenţi; boli de sînge.

Tratamentele prelungite sau mai ales repetate sînt contraindicate, în special din cauza accidentelor grave hematologice. Se recomandă utilizarea cît mai limitată posibil a acestui antibiotic.

Produsul românesc (*Cloramfenicol*) pentru administrare orală este prezentat sub formă de drajeuri (0,125 şi 0,250 g/drajeu) şi capsule operculate (0,125 g şi 0,250 g/capsulă).

Doza pentru adult este de 2 g (! 3 g) pe zi, de administrat în 4 prize, la 6 ore interval; pentru copiii mai mici de 4 ani, doza este de 0,04—0,05 g/kilocorp/zi, iar pentru copiii mai mari, de 0,05—0,1 g/kilocorp/zi, de administrat în prize egale, la 6 ore interval.

Un alt produs pentru administrare orală (*Cloramfenicol palmitat*) este prezentat în suspensie 5% cloramfenicol, în flacoane de 50 ml. Mascarea gustului amar îl face mai bine acceptat de către copii.

O linguriţă de suspensie conţine 0,125 g; doza pentru copilul mare este de 2 linguriţe la 6 ore; pentru copilul mic, doza este de numai o linguriţă la 6 ore.

ALTE ANTIBIOTICE ŞI CHIMIOTERAPICE

Polimixina B şi E sînt antibiotice nefrotoxice active şi bactericide asupra piocianicului şi altor bacili gramnegativi. Între aceste două antibiotice există o rezistenţă şi alergie încrucişată.

Absorbţia digestivă, după administrare orală, este practic nulă; la nou-născuţi şi vîrstnici, se pot însă resorbi, provocînd accidente toxice.

După administrarea intramusculară, resorbţia este relativ bună, dar difuziunea în ţesuturi şi lichidul cefalorahidian este redusă.

Reacţiile adverse constau în: nefrotoxicitate; nevrite periferice; reacţii alergice; blocadă neuromusculară cu apnee (chiar după administrare orală).

Preparatele de uz oral se folosesc, uneori, în tratamentul enterocolitei cu b. coli enteropatogen.

Administrarea parenterală este justificată în infecţii severe cu germeni sensibili doar la aceste antibiotice (de exemplu piocianic); administrarea intrarahidiană este utilă în meningitele cu piocianic.

Scanned with OKEN Scanner

Aceste antibiotice sînt contraindicate în infecţiile cu germeni sensibili la alte antibiotice mai puţin toxice şi la bolnavi cu nefropatii acute şi cronice, precum şi la nou-născuţi şi vîrstnici (chiar pe cale orală).

Produsul românesc de polimixină B (**Polimixină B sulfat**) este prezentat sub formă de comprimate de 250 000 U.I. La adult, doza este de 3—4 comprimate la 6 ore interval; la copiii între 2—5 ani, de 2—3 comprimate la 8 ore; la copiii sub 2 ani, de 1—2 comprimate la 8 ore.

Colistina (*Colimicin*) este prezentată sub formă de comprimate de 250 000 U.I. de sulfat de colistină şi în flacoane de 500 000 U.I. de metansulfonat de colistină pentru administrare parenterală.

Doza pentru calea orală este de 100 000 U.I./kilocorp/zi, administrată în 3—4 prize. Parenteral (intramuscular), se administrează 50 000—100 000 U.I./kilocorp/zi în 3 prize, la 8 ore interval. Se poate folosi şi calea intravenoasă, însă doza trebuie redusă la jumătate comparativ cu calea intramusculară.

Novobiocina, prezentată sub formă de comprimate de 0,25 g, are o absorbţie digestivă bună, însă incompletă şi inegală, ceea ce explică diferenţele mari individuale.

Difuziunea tisulară este slabă şi nu pătrunde în lichidul cefalorahidian. Se concentrează în ficat şi bilă de 2—8 ori faţă de sînge şi se elimină prin bilă şi fecale (aproximativ 30%) şi foarte puţină prin urină.

Spectrul de activitate este limitat şi include: coci grampozitivi (în special stafilococul), unele tulpini de proteu, hemofili.

Reacţiile adverse sînt frecvente şi constau în: icter colostatic; reacţii alergice (mai frecvent erupţii cutanate); tulburări gastrointestinale; hiperbilirubinemie; tulburări hematologice (uneori fatale).

Numeroasele reacţii adverse, uneori severe, şi existenţa unor antibiotice eficiente şi mai puţin toxice au limitat considerabil indicaţiile acestui antibiotic; se foloseşte atunci cînd nu există o altă alternativă pentru tratamentul infecţiilor severe cu stafilococ.

Contraindicaţii: insuficienţă hepatică, leucopenie, intoleranţă, infecţii cu germeni rezistenţi.

Doza pentru adult este de 2—4 g pe zi, administrată după mese, în 4—6 prize. Pentru copil, doza este de 0,02—0,05 g/kilocorp/zi, administrată în aceleaşi condiţii.

În timpul tratamentului, se vor urmări toleranţa locală şi generală, leucograma şi bilirubinemia.

Rifampicina (Rifadin) este un antibiotic bactericid, cu spectru antimicrobian larg (germeni grampozitivi, gramnegativi, bacili acidoalcoolorezistenţi).

Acest antibiotic trebuie rezervat pentru tratamentul tuberculozei (vezi „Tuberculostatice").

Scanned with OKEN Scanner

De necesitate, poate fi folosit: în tratamentul unor infecţii severe cu stafilococ rezistent la peniciline (precum şi la bolnavii sensibilizaţi la peniciline), de preferat în asociere cu eritromicina; pentru „sterilizarea" purtătorilor de meningococ (tratament în doză unică).

Acidul nalidixic (Negram), prezentat sub formă de comprimate de 0,5 g este un chimioterapic activ asupra germenilor gramnegativi. Rezistenţa acestor germeni la acid nalidixic se poate instala în scurt timp (în o singură „treaptă") chiar în cursul tratamentului. Se absoarbe bine şi repede din tubul digestiv. Nivelurile sanguine şi tisulare sînt reduse; în schimb, se concentrează în urină realizînd niveluri urinare mari (de 10—20 ori faţă de sînge).

Toleranţa digestivă şi generală este relativ bună.

Reacţii adverse: tulburări gastrointestinale, erupţii cutanate, tulburări vizuale; mai rar, tulburări nervos centrale, convulsii, hipertensiune intracraniană (la copii mici şi vîrstnici); reacţii de fotosensibilizare; extrem de rar, icter colostatic, tulburări hematologice, artralgii şi chiar artrite.

Este indicat doar pentru tratamentul infecţiilor urinare acute cu germeni sensibili. În cursul tratamentului infecţiilor urinare, se va acidifia urina bolnavului, deoarece acidul nalidixic este mai activ într-un pH acid.

Contraindicaţii: insuficienţă renală şi hepatică; epilepsie; nou-născuţi şi gravide în primele 3 luni de sarcină. Este de asemenea contraindicat în afecţiuni digestive acute (deoarece germenii intestinali, iniţial sensibili, devin repede rezistenţi) şi în infecţiile sistemice, nivelurile sanguine obţinute fiind joase.

Doza, pentru adulţi şi pentru 24 de ore, este de 4 g, repartizată în 4 prize, durata tratamentului fiind de 7—14 zile.

Urovalidin este un chimioterapic „urinar", în compoziţia căruia sînt asociate două substanţe: un derivat de cicloserină — terizidona — (cu acţiune antibacteriană) şi un colorant azoic — fenazopirina (cu efect antiseptic şi uşor analgezic).

Este prezentat sub formă de capsule conţinînd 0,3 g terizidonă şi 0,05 g fenazopirină.

Este indicat doar pentru tratamentul infecţiilor urinare cronice cu germeni sensibili la terizidonă (sau la cicloserină).

La adult, este administrat în doză de 4 capsule/zi, după mese, timp de 7 zile; tratamentul poate fi continuat, la nevoie (dar supravegheat), cu doze mai reduse.

TUBERCULOSTATICE

Tuberculostaticele sînt antibiotice folosite pentru tratamentul şi profilaxia tuberculozei.

Scanned with OKEN Scanner

Tuberculostaticele se folosesc întotdeauna asociate cîte 2—3, pentru întîrzierea instalării rezistenței la tuberculostatice a bacilului Koch și pentru siguranța efectuării unui tratament activ, în cazul în care nu este cunoscută sensibilitatea bacilului Koch. Fiecare din cele 2 sau 3 antibiotice este folosit în doza lui activă.

Eficiența tuberculostaticelor în tratamentul tuberculozei se apreciază după efectul tuberculostatic, toleranță și toxicitate. După utilitatea lor, sînt împărțite în trei categorii: a) *majore:* izoniazidă, rifampicină, etambutol, streptomicină; b) *minore:* acid paraaminosalicilic, etionamidă, pirazinamidă, morfazinamidă; c) de *rezervă:* cicloserină, tiocarlid, viomicină etc.

Izoniazida, prezentată sub formă de comprimate de 0,05 g și 0,1 g și sub formă de fiole de 10 ml conținînd o soluție apoasă injectabilă 2,5% și 5% (cu 0,25 g și 0,5 g), este cel mai activ tuberculostatic.

După administrarea orală sau intramusculară, absorbția este bună, rapidă și completă, timpul de înjumătățire fiind de 6—10 ore. Nivelurile sanguine eficace se mențin 10—24 ore. Difuzează bine în țesuturi și umori. Pătrunde bine în lichidul cefalorahidian (unde realizează niveluri aproape egale cu cele din sînge), în focarele cazeoase și în ganglioni.

Izoniazida este inactivată prin acetilare, procentul de inactivare prezentînd variații individuale (inactivatori rapizi și lenți). Se elimină, în cea mai mare parte, prin urină și foarte puțin prin scaun.

Este bacteriostatică și chiar bactericidă pentru bacilul Koch uman sau bovin, dar rezistența bacilului Koch la izoniazidă se instalează relativ repede. Izoniazida nu dă rezistență încrucișată cu alte tuberculostatice.

Toleranța locală și generală este relativ bună.

Reacții adverse: tulburări gastrointestinale; nevrite periferice; icter și chiar hepatită medicamentoasă (de obicei la bolnavi mai în vîrstă); reacții alergice; tulburări hematologice; psihoze; nevrită optică; deficiență de vitamină B_6 și acid folic; keratită; sindroame asemănătoare lupusului eritematos.

Este indicată în tratamentul tuberculozei pulmonare evolutive (granulie, pneumonie cazeoasă, tuberculoză bronșică etc.) și extrapulmonare (urogenitală, peritoneală, osteoarticulară, meningită tuberculoasă). Este tuberculostaticul major, asociat de regulă cu alte tuberculostatice.

Contraindicații: epilepsie, psihoze maniacale, insuficiență hepatică sau renală, sensibilizare la izoniazidă.

Doza obișnuită, pentru adult, este de 0,3 g/zi sau 0,005—0,008 g/kilocorp/zi; în cazuri severe doza poate fi crescută pînă la 0,01 g/kilocorp/zi. Pentru copii, doza obișnuită este de 0,015 g/kilocorp/zi; în cazuri severe (ca în meningita tuberculoasă), doza poate fi de 0,03 g/kilocorp/zi în primele săptămîni de tratament.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru a se diminua riscul apariţiei polinevritei, se va administra concomitent vitamina B_6 (pînă la 0,1 g/zi).

Streptomicina (vezi „Aminoglicozide"). În tratamentul tuberculozei este preferat, mai ales, pantotenatul de streptomicină (*Strepancil*), care ar fi mai puţin toxic pentru perechea a VIII-a de nervi cranieni, sau preparatul **Strevital**. Se administrează în doză de 1—2 g/zi, intramuscular, în prize la interval de 12 ore.

Rifampicina (Rifadin) (vezi „Antibiotice") este prezentată în capsule de 0,15 g şi de 0,3 g.

Absorbţia, după administrarea orală, este bună şi rapidă. Se absoarbe bine pe stomacul gol şi nu este inhibată de sucurile digestive.

Difuziunea tisulară este bună, pătrunzînd şi în lichidul cefalorahidian. Se concentrează în bilă (de 2—3 ori) şi în ficat. Este metabolizată, în parte, prin acetilare, însă produsul de acetilare rămîne activ.

Se elimină sub formă activă prin bilă, scaun şi urină.

Rezistenţa germenilor la rifampicină se instalează foarte repede, „în o singură treaptă". Nu dă rezistenţă încrucişată cu alte tuberculostatice.

Toleranţa locală, digestivă şi generală este relativ bună.

Reacţii adverse: colorarea în roşu a urinii, secreţiei lacrimale şi bronşice, hiperbilirubinemie, hepatită toxică, trombocitopenie, anemie hemolitică, reacţii alergice, insuficienţă renală acută.

Este indicată în special în tratamentul tuberculozei pulmonare sau extrapulmonare, atît al formelor recente cît şi al celor cronice.

Contraindicaţii: gravide în primele patru luni de sarcină; hepatopatii; etilism cronic; sensibilizare sau intoleranţă; infecţii cu germeni rezistenţi.

Se administrează, la adult, pe cale orală, în doză de 0,6 g/zi; pentru tratamentul infecţiilor severe, doza poate fi crescută la 0,9 g/zi; poate fi folosită şi în tratamente locale (de exemplu în instilaţii intrabronşice). Doza pentru copil este de 0,01—0,02 g/kilocorp/zi.

Etambutolul, prezentat sub formă de comprimate de 0,25 g, are acţiune predominant bacteriostatică.

Absorbţia, după administrare orală, este bună (75—80%), timpul lui de înjumătăţire fiind de 8 ore.

Se elimină prin urină (aproximativ 50% din cantitatea administrată), jumătate sub formă activă şi restul sub formă inactivă. Prin fecale se elimină încă 20—22%.

Rezistenţa b. Koch la etambutol se instalează relativ încet. Toleranţa locală digestivă şi generală este relativ bună.

Reacţii adverse: nevrită optică (necesitatea unui control oftalmologic repetat în cursul tratamentului), reacţii alergice, tulburări gastrointestinale, confuzie mintală, hiperuricemie, tulburări renale, nevrite periferice.

Scanned with OKEN Scanner

Este indicat în tratamentul tuberculozei cronice şi al celei cu bacili Koch polirezistenţi.

Trebuie administrat cu prudenţă la copiii mai mici de 13 ani, la gravide şi la bolnavii cu tulburări vizuale.

Se administrează în doză de 0,015 g/kilocorp/zi la bolnavii care nu au mai fost trataţi anterior; la bolnavii care au mai fost trataţi, doza poate fi crescută la 0,025 g/kilocorp/zi timp de 2 luni, după care se continuă cu doza obişnuită de 0,015 g/kilocorp/zi.

Acidul paraaminosalicilic (*PAS*) este prezentat sub formă de drajeuri de 0,3 g şi sub formă de pulbere (*PAS-Na pulbere efervescentă*) în plicuri (3 g/plic).

Absorbţia după administrare orală (dacă este bine suportat) este bună şi completă. Difuzează relativ bine în ţesuturi. În ţesuturile necrozate difuziunea este relativ slabă. Nu pătrunde în lichidul cefalorahidian şi umorile globului ocular.

Este inactivat, în cea mai mare parte, prin acetilare, procentul de acetilare variind după bolnav. Se elimină sub formă acetilată prin urină. În urina acidă, precipită producînd cristalurie.

Spectrul de activitate cuprinde doar bacili acidoalcoolorezistenţi; rezistenţa la PAS se instalează repede.

Toleranţa digestivă este mediocră; pulberea efervescentă de PAS-Na este mai bine tolerată. Toleranţa venoasă este mai bună decît cea digestivă, însă uneori apar lipotimii, iritaţii venoase, tromboze.

Reacţii adverse: tulburări gastrointestinale (frecvent); tulburări hepatice, renale, hematologice, tiroidiene; rar, acidoză, hipopotasemie.

Este indicat în tratamentul tuberculozei pulmonare şi extrapulmonare (peritoneală, urogenitală, osteoarticulară), în special în tratamentul de început şi mai ales în formele exsudative.

Este contraindicat în tratamentul bolnavilor cu afecţiuni hepatice şi renale grave. Nu se asociază niciodată cu sulfamidele.

Se administrează pe cale orală în doză de 10—16 g/zi în 4—6 prize. La copii, doza este de 0,3 g/kilocorp/zi. Pulberea efervescentă se administrează astfel: conţinutul unui plic (ambele compartimente) se solubilizează în 150 ml apă (distilată), după care se ingeră. Se administrează un plic la 6 ore (12 g/zi).

Calea intravenoasă este cea mai utilizată, PAS-ul fiind administrat sub formă de soluţie de PAS sodic 5%, cîte 300 ml/zi, într-o perfuzie unică (15 g/zi).

Etionamida (*Nizotin*) este prezentată sub formă de drajeuri enterosolubile de 0,25 g şi supozitoare de 0,5 g.

Absorbţia după administrarea pe cale orală sau rectală este bună. Difuzează bine în ţesuturi, pătrunzînd şi în lichidul cefalorahidian. Se

Scanned with OKEN Scanner

elimină relativ repede prin urină. Rezistența bacilului Koch la etionamidă se instalează relativ repede.

Reacții adverse: tulburări gastrointestinale (frecvent); tulburări hepatice, nevrită periferică, reacții alergice, ginecomastie, hipotiroidism, nevrită optică.

Este indicat în tratamentul tuberculozei pulmonare sau extrapulmonare (meningită tuberculoasă), atît în formele acute cît și în cele cronice.

Se administrează pe cale orală, la adult, în doză de 0,75 g — 1 g/zi; la copiii mai mici de 10 ani, doza orală este de 0,02—0,025 g/kilocorp/zi în 2 prize. Pe cale rectală (supozitoare) se administrează atunci cînd calea orală nu se poate folosi; doza pe cale rectală, la adult, este de 1,5 g/zi.

Pirazinamida, prezentată sub formă de comprimate de 0,5 g, are o structură chimică asemănătoare nicotinamidei.

După administrare orală, se absoarbe bine și repede și difuzează bine în țesutul pulmonar și în lichidul cefalorahidian, unde realizează niveluri aproape egale cu cele din sînge.

Este inactivată prin acetilare, formă sub care este eliminată pe cale renală.

Activitatea tuberculostatică a pirazinamidei este mai slabă decît aceea a izoniazidei și a streptomicinei, dar mai bună decît a acidului paraaminosalicilic.

Rezistența bacilului Koch la pirazinamidă se instalează repede.

Reacții adverse: tulburări digestive (anorexie, grețuri, vărsături sau chiar atingere hepatică), urinare și de coagulare; reacții de sensibilizare; hiperuricemie.

Este indicată în tratamentul tuberculozei cu bacili Koch rezistenți la tuberculostatice majore.

Contraindicații: tuberculoza cu bacili Koch rezistenți la pirazinamidă, intoleranță, hepatopatii acute sau cronice.

Se administrează pe cale orală, la adult, în doză de 0,03—0,04 g/kilocorp/zi în 2—3 prize. Tratamentul se începe cu cantități mai mici (de exemplu 1 g/zi), după care, în raport cu toleranța, doza se crește treptat pînă la cantitatea necesară. Nu se administrează mai mult de 3 g/zi.

Înaintea începerii tratamentului, cît și în cursul acestuia, se vor controla funcțiile hepatice.

Morfazinamida (*Morinamid*), prezentată sub formă de comprimate de 0,5 g, este un tuberculostatic minor, derivat al pirazinamidei, ceva mai bine tolerat.

Reacțiile adverse sînt mai rare și constau din: grețuri, inapetență, cefalee, erupții, disfuncții hepatice sau renale.

Este indicat ca tuberculostatic de rezervă în formele cronice sau în pregătirea preoperatorie. Este contraindicat în caz de intoleranță.

Scanned with OKEN Scanner

Se administrează, la adult, în doză de 2—3 g/zi, după mese.

Cicloserina (*Tebemicin*) este prezentată sub formă de comprimate de 0,25 g. După administrare orală se absoarbe bine, dar inegal. Difuzează bine în țesuturi, pătrunzînd și în lichidul cefalorahidian. Se concentrează în urină de 10—30 ori mai mult ca în sînge.

Se elimină pe cale renală, aproximativ jumătate din doza administrată. Spectrul de activitate este mai larg, cuprinzînd: bacili acido-alcoolorezistenți, unii germeni grampozitivi și germeni gramnegativi.

Reacțiile adverse sînt relativ frecvente: nevrită periferică; tulburări digestive (hepatice, malabsorbție, deficiență de acid folic); tulburări neuropsihice (cefalee, excitație, depresiune și anxietate, insomnii sau somnolență, mioclonii, convulsii, psihoză, confuzie, comă).

Este folosită uneori ca tuberculostatic de rezervă.

Este contraindicată la bolnavii cu boli psihice sau epilepsie și se administrează cu prudență bolnavilor cu afecțiuni hepatice sau renale.

Se administrează, la adult, în doză de 0,5—1,5 g/zi, tratamentul începîndu-se cu jumătate din doza necesară, care se crește treptat în funcție de toleranță. Dozele pentru copii sînt de 0,01 g — 0,025 g/kilocorp/zi.

Tiocarlid, un alt tuberculostatic de rezervă, este prezentat sub formă de comprimate de 0,5 g.

Absorbția după administrarea orală este bună; fiind liposolubil, absorbția poate fi accelerată dacă se administrează concomitent cu alimente bogate în lipide.

Substanța medicamentoasă urmează un circuit enterohepatic, eliminîndu-se pe cale biliară și mai puțin pe cale renală.

Difuziunea în țesuturi este slabă. Toleranța este bună, iar toxicitatea este redusă. Foarte rar pot apărea colici abdominale sau diaree.

Este indicat în tratamentul tuberculozei pulmonare cronice cu bacil Koch rezistent la alte tuberculostatice, doza zilnică fiind de 4,5—6 g, pentru adult.

„ANTIBIOTICE" ANTIMICOTICE

Sînt antibiotice care acționează asupra unor fungi, care produc micoze cutanate sau viscerale, împiedicîndu-le multiplicarea (fungistatice) sau distrugîndu-le (fungicide). Acțiunea lor selectivă antimicotică este explicată prin existența, doar la fungi, a unor metaboliți (de exemplu steroli) care sînt ținta acțiunii lor.

Alte substanțe medicamentoase, de aplicare externă, folosite în tratamentul micozelor sînt prezentate la cap. „Antiseptice și dezinfectante".

Griseofulvina este un antibiotic antimicotic prezentat sub formă de comprimate de 0,125 g.

Scanned with OKEN Scanner

După administrare locală (pe tegumente sau mucoase) absorbţia este nulă, motiv pentru care nu se foloseşte pe această cale. După administrare orală, absorbţia este lentă şi incompletă. Absorbţia digestivă se face în duoden şi depinde de modul de condiţionare (particulele foarte fine de substanţă medicamentoasă), cît şi de felul alimentaţiei. Alimentele grase îi favorizează absorbţia, substanţa fiind liposolubilă. Difuziunea în ţesuturi este bună. Se concentrează în ficat, muşchi, stratul adipos, dar cel mai mult în straturile superficiale ale pielii şi în fanere (păr, unghii).

Keratina nou-formată a epidermului sau a fanerelor, în care s-a concentrat griseofulvina, devine rezistentă la fungii sensibili, iar prin creşterea keratinei sînt înlocuite straturile vechi, infectate cu fungi.

Griseofulvina este inactivată în ficat, în proporţie de 50%. Se elimină prin ţesuturile keratinizate şi, în mică cantitate, pe cale renală. Spectrul de activitate este limitat, cuprinzînd unii dermatofiţi ca: *Epidermophiton, Trichophiton, Microsporon,* fără să acţioneze pe *Candida* sau infecţiile fungice viscerale.

În afara acţiunii antimicotice se mai descriu efecte antireumatismale, vasodilatatoare şi citostatice. Este utilă şi în tratamentul nevritelor posttraumatice.

Toleranţa este în general bună.

Reacţii adverse: tulburări gastrointestinale, reacţii alergice şi de fotosensibilizare, tulburări renale, hematologice (leucopenie), nervoase (stări confuzionale, atrofie bilaterală a nervului optic).

Indicaţii: infecţii fungice ale pielii, părului, unghiilor (favus, tricofiţie, microsporie).

Contraindicaţii: graviditate, porfirinurie, leziuni hepatice.

Se administrează, la adult, în doză de 0,5—1 g/zi în 2—4 prize; la copil, doza este de 0,02 g/kilocorp/zi în 1—2 prize, după mese.

Durata tratamentului este de 2—4 săptămîni pentru micozele pielii; de 4—6 săptămîni pentru micozele părului; de 4—5 luni în micozele unghiilor de la mîini; de 6 luni şi peste pentru micozele unghiilor de la picioare.

În timpul tratamentului, se vor controla lunar: hemoleucograma, testele hepatice, examenul sumar de urină, acuitatea vizuală.

Nistatina (*Stamicin*) prezentat sub formă de drajeuri (de 500 000 U.I.) şi sub formă de ovule (pentru administrare intravaginală) este un fungistatic şi fungicid pentru unele micoze locale, fără a fi activă în micozele generalizate sau viscerale.

Administrată pe cale orală, nu se absoarbe, fiind eliminată ca atare prin fecale.

Spectrul de activitate este restrîns, acţionînd în special pe *Candida albicans,* şi fiind puţin activă în infecţiile cu *Criptococcus, Microsporon, Epidermophiton.*

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii: în profilaxia candidozelor din cursul antibioterapiei; candidoze localizate (respiratorii, digestive, genitale, cutanate).

Toleranţa locală este bună. Foarte rar, după administrare orală, apar greţuri, vărsături, diaree, reacţii alergice.

Local (pe mucoasa linguală, bucofaringiană) se administrează sub formă de pulbere, drajeuri (4—6/zi) care se sug sau încorporat în glicerină boraxată (tot sub formă de pulbere). Pe cale rectală sau vaginală, se administrează 1—2 supozitoare sau ovule pe zi.

Clotrimazolul (Canesten) este un antimicotic sintetic, cu spectru larg şi cu acţiune antitricomonazică. Administrat pe cale orală, se resoarbe din tubul digestiv, realizînd concentraţii sanguine eficiente.

Este eficient clinic în micozele superficiale (cutanate şi genitale). Se administrează, în aceste cazuri, sub formă de cremă (1%) sau soluţie externă (1%), timp de 2—4 săptămîni. În cazul vulvovaginitelor micotice sau cu *Trichomonas vaginalis*, se administrează cîte un comprimat vaginal (a 0,1 g) seara, intravaginal timp de 6—12 zile.

Pe cale generală, a fost încercat în unele micoze sistemice (în doză de 0,06 g/kilocorp/zi), uneori cu rezultate favorabile.

Amfotericina B este un antimicotic activ în micozele viscerale, prezentat sub formă de pulbere, în flacoane conţinînd 0,05 g.

Administrată pe cale intravenoasă, realizează concentraţii active (pentru micozele viscerale), care se menţin 24 de ore.

Difuziunea tisulară este redusă (doar 1/30 din concentraţia sanguină), pătrunzînd însă puţin şi în lichidul cefalorahidian.

Se elimină, pe cale renală, cu pericolul acumulării în caz de insuficienţă renală.

Spectrul de activitate cuprinde genurile: *Candida, Criptococcus, Hystoplasma.*

Toleranţa locală, după administrarea intravenoasă, este mediocră, producînd frecvent flebite medicamentoase. După administrarea orală, pot apărea, uneori, colici abdominale, anorexie, greţuri. Alte reacţii adverse: leziuni renale, hipopotasemie, febră, anemie şi alte tulburări hematologice, gastroenterită hemoragică, nevrite periferice, tulburări de vedere, convulsii, aritmii cardiace, reacţii anafilactice.

Este indicată în micozele viscerale sau generalizate, rezistente la alte terapii.

Este contraindicată bolnavilor cu afecţiuni renale sau cînd există posibilitatea unui alt tratament.

Se administrează pe cale intravenoasă, în doză de 0,25 mg (miligrame)/kilocorp/zi; doza se creşte apoi treptat (cu 5—10 mg/zi) pînă la doza de 0,05 care se administrează zilnic sau de 3 ori pe săptămînă, timp de 4—6 săptămîni.

Scanned with OKEN Scanner

Conținutul unui flacon (50 mg), solubilizat în apă distilată, este introdus în 500 ml soluție glucozată 5%. Se obține astfel o soluție care conține 0,1 mg (100 micrograme) Amfotericină B pe ml, care se perfuzează lent, intravenos. Amfotericina B nu se va solubiliza cu ser fiziologic (sol. clorurosodică izotonică) deoarece precipită.

Pe cale orală, se administrează numai în micozele intestinale, în doză de 0,3—0,4 g/zi.

Flucitozina este un antimicotic sintetic cu acțiune asupra unor fungi care pot determina micoze sistemice (*Hystoplasma, Criptococcus, Candida*).

Un procent important de tulpini pot fi (sau deveni) însă rezistente la acest antibiotic.

Este mult mai puțin toxic decît Amfotericina B.

Reacțiile adverse înregistrate constă în: tulburări gastrointestinale, erupții, disfuncții hepatice, tulburări hematologice (leucopenie, pancitopenie), nervoase (cefalee, vertij, halucinații, stări confuzionale).

Este indicată pentru tratamentul micozelor sistemice (histoplasmoză, criptococoză, candidoză), ca o alternativă pentru Amfotericina B.

Doza, pentru adult, este de 4 g/zi, durata tratamentului fiind prelungită uneori la 2—4 luni.

CHIMIOTERAPICE „ANTIVIRALE"

Sînt substanțe medicamentoase folosite pentru profilaxia sau combaterea infecțiilor virale.

Pentru a fi eficiente, aceste substanțe medicamentoase trebuie să inhibe multiplicarea virusurilor, fără a perturba, în mod grav, funcțiile celulare ale organismului. Întrucît, în realitate, există o legătură foarte strînsă între virus și celulă, acțiunea selectivă a medicamentelor antivirale devine, în asemenea situații, foarte dificilă. Deși s-au sintetizat și cercetat multe medicamente antivirale, numărul celor folosite în practica clinică sau în profilaxie este foarte redus. Majoritatea lor sînt derivați chimici cu structură analogă metaboliților esențiali.

Methisazona (Marboran) este un chimioterapic care inhibă selectiv multiplicarea Pox-virusurilor (virusul variolei, vaccinal).

Este indicat în profilaxia variolei la contacții receptivi și în tratamentul eczemei vaccinatum și a vaccinei generalizate.

Reacțiile adverse, relativ frecvente, se manifestă clinic prin grețuri și vărsături.

Se administrează în doză de 2—6 g/zi, după mese

Scanned with OKEN Scanner

Idoxiuridina (I.D.U.) este un antimetabolit analog structural cu uridina (bază pirimidinică din compoziţia acidului dezoxiribonucleic), care inhibă formarea acidului dezoxiribonucleic viral.

Este prezentată sub formă de soluţie apoasă 0,1% şi este indicată în tratamentul keratitei herpetice recente. Se administrează în instilaţii oculare, cîte 1—2 picături din 2 în 2 ore şi nu mai mult de 3 săptămîni.

Este contraindicată în ulcerele corneene profunde.

Pe cale generală, se poate folosi cu unele rezultate clinice numai în tratamentul encefalitei herpetice. Toxicitatea mare (în special hematologică) îi limitează întrebuinţarea.

Amantadina (Viregyt) este prezentată sub formă de comprimate de 0,1 g clorhidrat de amantadină.

Este indicată în profilaxia gripei cu tulpinile A_2 şi A_3 (Hong-Kong), împiedicînd pătrunderea acestor virusuri în celule; posedă şi efecte antiparkinsoniene.

Reacţiile adverse constau în greţuri, vărsături, tulburări neuropsihice.

Se administrează în doză de 0,1—0,2 g/zi, cît timp durează epidemia de gripă.

ALEGEREA TRATAMENTULUI CU ANTIBIOTICE

Pentru aplicarea corectă a tratamentului cu antibiotice, trebuie avute în vedere: antibioticele, boala şi agentul patogen, particularităţile clinice ale bolnavului.

Pentru fiecare antibiotic este necesar să se cunoască: modul de acţiune; absorbţia pe diferitele căi de administrare; nivelurile care pot fi realizate în sînge sau în ţesuturi şi mai ales la locul conflictului dintre agentul patogen şi organism; pe ce cale şi sub ce formă se elimină; posologia şi reacţiile adverse.

În ceea ce priveşte boala şi agentul patogen, trebuie să fie asigurat (în primul rînd) diagnosticul corect şi complet: etiologie, formă clinică, complicaţii, reactivitatea organismului.

Izolarea agentului etiologic nu este necesară uneori, el fiind cunoscut din diagnosticul de boală (exemplu în scarlatină, lues); de cele mai multe ori însă, agentul etiologic trebuie izolat şi identificat. De aceea toate eforturile vor fi îndreptate în acest sens, după ce se asigură bolnavului tratamentul de urgenţă, simptomatic sau patogenic şi se iau măsuri pentru împiedicarea răspîndirii infecţiei.

Diagnosticul etiologic poate fi elucidat, în parte, prin examenele macroscopice şi microscopice ale produselor patologice (urină, bilă, lichid cefalorahidian, spută, secreţii şi exsudate purulente) completate

Scanned with OKEN Scanner

de culturi: hemocultură, urocultură, bilicultură, cultură din lichidul cefalorahidian și din alte produse patologice.

Examenele paraclinice (radiologice, puncții) sau de specialitate (O.R.L., ginecologie) vor ajuta, în unele cazuri, la stabilirea diagnosticului. Trebuie să ne asigurăm că agentul etiologic izolat este germenul responsabil de boala respectivă sau, în cazul infecțiilor mixte, că este cel reprezentativ.

După ce germenul a fost izolat, este necesar să i se stabilească sensibilitatea la antibiotice. Unii agenți patogeni (de exemplu streptococul beta-hemolitic, meningococul, pneumococul) au încă o sensibilitate relativ constantă la antibiotice (de exemplu penicilina G), în timp ce sensibilitatea altor germeni este variabilă, motiv pentru care aceasta trebuie testată (antibiograma).

În ceea ce privește bolnavul, trebuie cunoscute: diagnosticul de boală și cel etiologic, localizarea infecției, severitatea bolii și a complicațiilor existente, gradul de afectare a funcțiilor vitale (respirație, circulație, starea rinichilor), bolile asociate (diabet, nefropatii, cardiopatii, hemopatii, hepatopatii), tratamentele urmate (cu antibiotice, hormoni glucocorticoizi, imunosupresive), eventualele sensibilizări, comportamentul bolnavului față de infecții și față de antibiotice.

În vederea instituirii tratamentului cu antibiotice, trebuie să se analizeze în primul rînd necesitatea acestuia, alegîndu-se de preferință antibioticul cel mai puțin toxic, cel mai activ (eventual bactericid) și cu spectrul cel mai restrîns.

Dozele vor fi totdeauna cele eficace (sau minimum eficace). Uneori, tratamentul se începe cu doze mai mici, pentru testarea toleranței sau evitarea unor fenomene de tip Herxheimer. Cu dozele respective trebuie să se obțină în sînge și mai ales la locul infecției, niveluri de antibiotic mai mari decît concentrația minimă inhibitorie a antibioticului respectiv față de germenul în cauză.

Raportul dintre nivelul de antibiotic (concentrația activă) și concentrația minimă inhibitorie este denumit nivel de eficiență inhibitorie. Cu cît nivelul de eficiență inhibitorie este mai mare cu dozele obișnuite, cu atît infecția va fi mai bine stăpînită.

Calea de administrare a antibioticelor va fi aleasă în funcție de localizarea infecției, proprietățile antibioticului și cooperarea bolnavului. Pentru toate infecțiile este de preferat calea orală, pentru antibioticele care se resorb bine din tubul digestiv și cînd această cale este accesibilă. Antibioticele neresorbabile vor fi administrate pe cale orală numai pentru tratamentul unor infecții intestinale.

Calea intramusculară va fi folosită atunci cînd calea orală nu este accesibilă sau atunci cînd antibioticul nu poate fi administrat pe această cale.

Scanned with OKEN Scanner

Se recurge la calea intravenoasă atunci cînd antibioticul nu poate fi administrat pe altă cale, sau cînd sînt necesare, în scurt timp, niveluri înalte de antibiotic.

Ritmul de administrare este stabilit în funcţie de particularităţile antibioticului şi, în primul rînd, de timpul de înjumătăţire (T_{50}).

Cu cît timpul de înjumătăţire va fi mai mic, cu atît administrările vor fi mai dese (de ex. penicilina); cu cît timpul de înjumătăţire va fi mai mare, cu atît administrările vor fi mai rare (de ex. doxiciclina).

În caz de insuficienţă renală, ritmul de administrare trebuie să fie mai rar, în funcţie de gradul insuficienţei, pentru a se evita realizarea de niveluri toxice (de ex. aminoglicozide).

Durata tratamentului este în funcţie de boală şi de bolnav. În general, un tratament cu antibiotice va fi continuat pînă la terminarea infecţiei sau pînă cînd organismul, cu mijloacele sale de apărare, devine capabil să înlăture infecţia. În afecţiunile acute, se recomandă, de obicei, un tratament scurt (de ex. dizenterie, gonoree). În bolile cu evoluţie cronică (de ex. tuberculoza), tratamentul va fi de lungă durată.

După instituire, tratamentul cu antibiotice trebuie controlat în vederea aprecierii eficacităţii sau ineficacităţii lui.

Eficacitatea tratamentului cu antibiotice se apreciază după: datele clinice (ameliorarea stării generale, scăderea febrei, diminuarea fenomenelor morbide); date paraclinice (de ex. ameliorarea sau remiterea aspectului radiologic al organului afectat de infecţie); date de laborator (scăderea leucocitozei, a vitezei de sedimentare a hematiilor, normalizarea urinii, negativarea culturilor) etc.

Este deosebit de important ca în infecţiile grave (de ex. septicemii, endocardite, meningite, bronhopneumonii — în care răspunsul la tratament nu poate fi curînd apreciat) să se determine nivelurile de eficienţă inhibitorie din sînge sau din lichidul cefalorahidian, spută, urină etc.

Tratamentul trebuie întrerupt în situaţia în care se dovedeşte ineficient, nociv sau cînd reacţiile adverse întrec avantajele tratamentului.

Asocierea de antibiotice în tratamentul infecţiilor se face în următoarele situaţii: pentru obţinerea unui efect sinergic (de ex. penicilina şi streptomicina în endocardita cu enterococ); în infecţii grave cu germeni necunoscuţi sau a căror sensibilitate la antibiotice nu este cunoscută, precum şi în infecţii mixte, în speranţa că cel puţin unul dintre antibioticele asociate va fi activ; pentru întîrzierea apariţiei rezistenţei, la antibiotice (de ex. în tuberculoză). Fiecare dintre antibioticele asociate va fi administrat în doză activă terapeutică. Se vor avea întotdeauna în vedere reacţiile adverse, rezistenţa încrucişată şi modalităţile de acţiune ale antibioticelor asociate.

Scanned with OKEN Scanner

REACȚII ADVERSE ALE ANTIBIOTICELOR

Folosirea antibioticelor în terapie este deseori urmată de apariția unor reacții adverse: toxice, de intoleranță sau de iritație, alergice. Ele se manifestă clinic prin: fenomene generale sau de iritație locală, tulburări digestive, renale, hematologice, hepatice, neuropsihice și endocrine, descrise pentru fiecare antibiotic în parte.

Alte reacții adverse ale antibioticelor nu sînt specifice și se datorează acțiunii antimicrobiene: reacții de tip Herxheimer (la începutul tratamentului luesului cu penicilină sau al febrei tifoide cu cloramfenicol); apariția de dismicrobism; rezistență la antibiotice; apariția de candidoze etc.

Folosirea largă a antibioticelor, uneori nejustificată, a produs, alături și de alți factori, o serie de modificări ale patologiei infecțioase, în general.

Astfel: s-a schimbat aspectul clinic al multor boli infecțioase; a scăzut incidența bolilor specifice și au crescut în schimb infecțiile nespecifice; a crescut incidența infecțiilor cu germeni rezistenți sau slab patogeni altădată sau cu germeni condiționat patogeni; a crescut incidența infecțiilor virale și micotice; s-a schimbat, de asemenea, reactivitatea organismului uman față de infecții, ca și față de unele antibiotice etc.

În consecință, se impune o conduită cît mai corectă, cît mai rațională și judicioasă de folosire a antibioticelor, substanțe medicamentoase deosebit de prețioase și de multe ori de neînlocuit.

ANTIMALARICE

Malaria este o boală infecțioasă, produsă, la om, de către patru specii de *Plasmodium* (un protozoar): *Pl. malariae*, *Pl. falciparum*, *Pl. vivax* și *Pl. ovale*.

Ea se caracterizează clinic prin frisoane, febră și transpirații, apărute în accese (adesea sistematizate) și prin splenomegalie, anemie și leucopenie. Evoluția bolii poate fi acută (cu delir, convulsii, icter, tulburări gastrointestinale și chiar comă) sau cronică. Diagnosticul se stabilește prin evidențierea paraziților în hematiile bolnavului. Aceasta se face prin examene de sînge [în picătură groasă sau pe frotiuri colorate cu coloranți; citologici (de ex. Giemsa)].

Malaria este o boală foarte răspîndită în regiunile tropicale și subtropicale și mai puțin în cele temperate. La noi în țară, malaria a fost eradicată în 1961, constituind o remarcabilă realizare medico-sanitară și model de luptă antimalarică. Cazurile noi de malarie, apărute după 1961, au fost reprezentate în majoritate de bolnavi proveniți din regiuni

Scanned with OKEN Scanner

endemice (cetăţeni români sau străini). Alte cazuri s-au datorat unor infecţii accidentale prin transfuzii de sînge de la purtători cronici asimptomatici (cu *Pl. malariae*).

Extinderea fără precedent a relaţiilor (diplomatice, culturale, tehnice, turistice etc.) şi a circulaţiei între ţări a făcut ca malaria, deşi eradicată, să constituie încă o problemă de profilaxie, diagnostic şi tratament şi pentru ţara noastră.

Rezervorul de infecţie îl constituie omul şi foarte rar unele specii de maimuţe. S-au semnalat cazuri de infecţii ale omului cu agenţi ai malariei maimuţelor, precum şi infecţii ale maimuţelor cu plasmodii umane.

Malaria se transmite la om prin înţepăturile unor specii de ţînţari anofeli şi foarte rar prin transfuzii de sînge (provenit de la purtători cronici asimptomatici).

Ţînţarul anofel este vector al malariei, dar în acelaşi timp este şi gazdă obligatorie pentru un stadiu de evoluţie al plasmodiului.

Evoluţia plasmodiului (hematozoarul palustru) trece prin două faze: asexuată şi sexuată. Faza asexuată se produce în organismul uman şi cuprinde cu ciclu exoeritrocitar (în afara hematiei) şi un ciclu eritrocitar.

Prin înţepătura ţînţarului pătrund în sîngele uman sporozoiţii. Aceştia ajung prin sînge la ficat, unde se transformă în merozoiţi care sînt revărsaţi din nou în circulaţie. Este ciclul exoeritrocitar. În sîngele circulant, merozoiţii invadează hematiile, moment cu care începe ciclul eritrocitar. În hematie, merozoiţii (numiţi în acest stadiu trofozoiţi) se dezvoltă şi se multiplică, hrănindu-se cu hemoglobină. Ajunşi la maturitate (schizonţi), rup hematia. Se eliberează astfel în sînge un număr de merozoiţi (8—16), pigmenţi (granule de hematină) şi resturi de hematie.

Acest moment se traduce clinic prin apariţia accesului malaric. Merozoiţii eliberaţi parazitează noi hematii, repetîndu-şi ciclul, care durează 24 (48) ore pentru *Pl. falciparum* (febra cotidiană sau terţă malignă), 48 ore pentru *Pl. vivax* (febră terţă benignă) şi 72 ore pentru *Pl. malariae* (febra cuartă).

După mai multe cicluri eritrocitare, merozoiţii se transformă în forme sexuate, numite gametociţi. Odată cu apariţia gametociţilor, omul devine infestant pentru ţînţar. Ţînţarul anofel (femela), prin înţepătură, odată cu sîngele bolnavului ia şi gametociţi şi astfel se infestează. În organismul ţînţarului, are loc faza sexuată a evoluţiei hematozoarului. Gametociţii, după maturizare şi fertilizare ajung, sub formă de sporozoiţi mobili, în glandele salivare ale ţînţarului. De aici sînt inoculaţi omului prin înţepătură.

Antimalaricele actuale acţionează pe una sau cîteva din fazele de evoluţie ale plasmodiului.

Scanned with OKEN Scanner

După acţiunea principală şi modul de folosire pentru combaterea malariei, substanţele antimalarice se împart (şi vor fi descrise) în patru grupe:

Antimalarice care previn parazitarea hematiilor. Se mai numesc şi antimalarice etioprofilactice deoarece contribuie la profilaxia parazitării hematiei. Ele acţionează fie asupra sporozoiţilor transmişi de ţînţar (sînt sporontocide), fie asupra merozoiţilor eliberaţi din ficat, înainte ca aceştia să invadeze primele hematii (sînt schizontocide tisulare primare).

Pirimetamina (Daraprim), prezentată sub formă de comprimate de 0,025 g, este sporontocid şi schizontocid tisular primar lent. Are şi acţiune gametocidă (vezi grupa a patra). Este un medicament antagonist al acidului folic, proprietate pe care se bazează acţiunea lui antimalarică, dar şi unul din efectele lui secundare nedorite (deprimarea hematopoiezei).

Este bine tolerată. Efectul deprimant al hematopoiezei (manifestat prin trombocitopenie, agranulocitoză, hemoragii) poate fi prevenit prin administrarea de acid folinic, fără a se afecta eficacitatea antimalarică a substanţei.

Se administrează pentru profilaxie în doză de 0,025—0,05 g, o dată pe săptămînă. Profilaxia începe cu zece zile înaintea intrării în zona impaludată, se continuă pe toată perioada de şedere în acea zonă şi încă două luni după părăsirea zonei impaludate.

Proguanilul (*Pladmin*) este prezentat sub formă de comprimate de 0,1 g. Acţiunea lui principală este de schizontocid tisular primar. Este de asemenea schizontocid hematic şi acţionează şi asupra gametociţilor, pe care-i face neinfectanţi pentru ţînţar (vezi mai jos).

Este un preparat bine tolerat şi lipsit de efecte toxice importante. Pentru profilaxie, se administrează cîte 0,1 g zilnic sau cîte 0,3 g o dată pe săptămînă.

Antimalarice care împiedică apariţia bolii (a primelor accese) la bolnavii parazitaţi sau repetarea acceselor la cei cu boală clinică. Aceste substanţe antimalarice se folosesc în profilaxia bolii sau în tratamentul bolii apărute. Ele împiedică multiplicarea parazitului în hematie, fiind schizontocide hematice.

Chinina, substanţă antimalarică de origine vegetală, este un alcaloid extras din scoarţa arborelui de *Cinchona.*

Este prezentată sub formă de drajeuri de 0,25 g şi de 0,5 g de chinină sulfurică. Are acţiune schizontocidă hematică, adică distruge merozoiţii formaţi în hematii. Nu are acţiune asupra merozoiţilor exoeritrocitari sau a gametociţilor. De aceea nu este utilă în profilaxia infestării şi nici în eradicarea bolii.

Chinina se absoarbe complet şi repede în intestin. În organism se metabolizează în cea mai mare parte şi se elimină prin urină.

Scanned with OKEN Scanner

La bolnavii sensibilizaţi sau în caz de supradozare, apar fenomene toxice cunoscute sub denumirea de cinconism acut, care se manifestă prin: febră şi cefalee; tulburări gastrointestinale (greţuri, vărsături, diaree); tulburări acusticovestibulare (vertij, surditate); tulburări de vedere; erupţii (purpură). Aceste simptome ale intoxicaţiei acute se datorează unor tulburări vasculare şi degenerative nervoase. Cazurile grave pot evolua cu slăbiciune extremă, colaps, deprimare respiratorie şi comă, decesul producîndu-se prin paralizia centrilor respiratori bulbari.

La bolnavii cu malarie trataţi intermitent cu chinină, poate apărea un sindrom de hemoliză acută cu hemoglobinurie masivă şi insuficienţă renală acută (anurie prin blocaj renal şi azotemie). Este tabloul clinic cunoscut sub numele de febră bilioasă hemoglobinurică, mortală în 25—30% din cazuri.

Chinina este indicată pentru tratamentul malariei acute. Ea suprimă accesele fără a vindeca radical boala.

Contraindicaţii: sensibilizare la chinină; insuficienţă cardiacă; miastenie; graviditate şi perioada de alăptare; malarie produsă de plasmodii rezistente la chinină.

Se administrează, la adult, pe cale orală, în doză de 1—2 g/zi, timp de 7 zile, după care se continuă intermitent, cîteva săptămîni, asociată sau înlocuită cu medicamente „antirecădere" (vezi mai jos).

Pentru copil, doza este de 0,001—0,002 g/kilocorp/zi.

Se foloseşte de necesitate şi pe cale parenterală (intravenos sau intramuscular) sub formă de chinină biclorhidrică în doză de 0,6 g la 8 ore (de ex. în coma malarică).

Chinina are şi alte acţiuni farmacologice, mai puţin importante terapeutic.

Clorochina este un antimalaric de sinteză mai puţin toxic, cu acţiune schizontocidă hematică.

Este prezentată sub formă de comprimate de 0,4 g şi sub formă de soluţie apoasă injectabilă în fiole de 5 ml conţinînd 0,25 g clorochină difosfat (Delagyl).

Este relativ bine tolerată. Reacţiile adverse constau din tulburări digestive (greţuri, rar vărsături), insomnie, cefalee. Ele dispar la întreruperea tratamentului.

Este medicamentul de elecţie în tratamentul malariei acute.

Contraindicaţii: insuficienţă hepatică şi renală, discrazii sanguine, malaria cu *Pl. falciparum*, rezistentă la clorochină.

Se administrează, la adult, pe cale orală, în modul următor: în prima zi, 0,6 g ca doză de atac, urmată de 0,3 g după 6 ore; următoarele 2 zile, cîte 0,3 g/zi; în caz de necesitate, se continuă încă patru zile cu cîte 0,3 g/zi (în total 7 zile).

Scanned with OKEN Scanner

Tratamentul se va continua apoi cu medicamente „antirecădere" (vezi mai jos).

În coma malarică sau cînd nu se poate administra pe cale orală, se foloseşte calea parenterală (intramuscular sau intravenos), doza fiind de 0,25—0,5 g/zi (1—2 fiole).

Hidroxiclorochina (Plaquenil), prezentată sub formă de drajeuri a 0,2 g, este un schizontocid indicat pentru tratamentul acceselor de malarie cu *Pl. falciparum* şi *Pl. vivax*.

Se administrează, la adult, 0,8 g ca doză iniţială, urmată de 0,4 g la 6—8 ore. Apoi se administrează 0,4 g la 2 zile, pînă la doza totală de 2 g.

Amodiachina este un antimalaric de sinteză asemănător clorochinei, relativ bine tolerat şi puţin toxic. Se administrează 0,6 g în prima zi, apoi 0,4 g/zi timp de 6 zile.

Mepacrina (Atebrina), prezentată sub formă de comprimate a 0,1 g, este un antimalaric de sinteză, derivat acridinic, cu acţiune schizontocidă hematică, mai puţin toxic decît chinina. Se absoarbe repede după administrare orală şi se elimină lent.

Reacţiile adverse (mai frecvente după tratamente prelungite) constau din tulburări digestive, insomnie, cefalee, pigmentarea galbenă a pielii.

Este indicată pentru tratamentul malariei acute şi este contraindicată bolnavilor care nu o tolerează, sau cu tulburări nervoase, ulcer, insuficienţă hepatică şi renală, precum şi femeilor gravide sau în timpul perioadei menstruale.

Se administrează, la adult, pe cale orală: în prima zi, cîte 0,2 g de 5 ori (un gram); apoi, cîte 0,1 g de 3 ori pe zi timp de 6 zile. Pentru copilul mai mic de un an, doza este de 0,002 g pentru fiecare lună de vîrstă; la copilul între 1—15 ani, se administrează cîte 0,02 g pe zi pentru fiecare an de vîrstă.

Antimalarice care împiedică repartizarea hematiilor. Sînt folosite pentru eradicarea bolii, fiind denumite şi medicamente „antirecădere". Ele sînt active pe formele tisulare (exoeritrocitare) secundare şi pe gametociţi. De aceea ele se administrează în continuarea tratamentului început cu clorochină sau cu alte antimalarice din grupa precedentă.

Primachina (Plasmochin) este prezentată sub formă de fosfat de primachină în tablete de 0,025 g (echivalente cu 0,015 g primachină bază).

Reacţiile adverse pe care le poate produce constau din: tulburări digestive (greţuri, vărsături); tulburări de vedere; cianoză prin methemoglobinemie. La bolnavii cu deficit enzimatic de glucozo-6-fosfat-dehidrogenază poate produce hemoliză intravasculară.

Se administrează pe cale orală, cîte 0,015 g (primachină bază) pe zi, timp de 14 zile.

Pamachina este un antimalaric de sinteză asemănător primachinei.

Antimalarice care împiedică infestarea ţînţarului şi răspîndirea bolii. Cu ajutorul lor se realizează profilaxia răspîndirii malariei, deoarece inhibă sau distrug gametocitii de la omul bolnav, cu care se pot infesta ţînţarii.

Antimalaricele cu o astfel de acţiune sînt primachina şi pamachina. Ele se folosesc deci atît pentru tratamentul de sterilizare a bolnavilor, cît şi pentru tratamentul purtătorilor cronici de gametocitţi.

*

În ultimii ani, s-au semnalat tulpini de *Pl. falciparum* rezistente la clorochină, la bolnavi care proveneau din Asia de Sud-Est (Tailanda, Cambodgia, Malaezia, Vietnam) şi din America de Sud (Brazilia, Columbia).

Malaria cu aceste tulpini de *Pl. falciparum* rezistente la clorochin a fost iniţial tratată, cu succes, cu chinină.

În ultima vreme, s-au identificat şi tulpini rezistente la chinină precum şi la alte antimalarice ca: Mepacrin, Proguanil, pirimetamină.

Tratamentul actual al malariei cu *Pl. falciparum* rezistent la clorochină se face la adult după cum urmează:

Boala acută fără complicaţii: chinină (14 zile), asociată cu pirimetamină (3 zile) şi cu sulfadiazină (5 zile) sau cu diaminodifenilsulfonă — Dapsone — (28 zile); sau chinină (3 zile) asociată cu tetraciclină (7 zile); sau sulformetoxina — Fanasil — (o singură doză de 1 g) asociată cu pirimetamină (o singură doză a 0,05 g).

Boala severă (de ex. coma malarică): chinină hidroclorică, intravenos iniţial şi apoi continuarea tratamentului pe cale orală după una din schemele de mai sus.

*

Pentru combaterea malariei, în afara tratamentului medicamentos sînt necesare şi alte acţiuni, uneori complexe:

— împiedicarea infestării ţînţarilor anofeli prin tratamentul bolnavilor şi al purtătorilor cronici de gametocitţi (depistare în masă şi tratament controlat);

— combaterea insectelor vectoare (ţînţari anofeli), folosind insecticide remanente, insectifuge, larvicide, protecţia mecanică a locuinţelor, cît şi lucrări de drenaj a apelor stagnante;

— dezinfecţia mijloacelor de transport (vapoare, avioane) sosite din zone endemice de malarie;

— supravegherea medicală a persoanelor sosite din ţări cu malarie endemică;

— chimioprofilaxia tuturor persoanelor care pleacă în regiuni endemice etc.

Scanned with OKEN Scanner

ANTILUETICE

Agentul terapeutic principal și de elecție, pentru toate formele clinice de lues, este *penicilina*.

Penicilina este un puternic treponemicid, care acționează asupra treponemelor (ca și față de alte bacterii) în faza de multiplicare activă a acestora.

Tratamentul luesului cu penicilină este eficient (imediat și tardiv) și, în același timp, bine tolerat și lipsit de toxicitate (cu condiția respectării indicațiilor, contraindicațiilor și supravegherii bolnavului).

În afara reacțiilor adverse asociate oricărui tratament cu penicilină (reacții alergice de diferite tipuri, uneori anafilactice, foarte severe), în cursul tratamentului antiluetic pot surveni unele reacții adverse severe cum ar fi reacția Herxheimer și „paradoxul terapeutic".

Reacția Herxheimer constă dintr-o reacție febrilă însoțită deseori de fenomene generale și accentuarea manifestărilor bolii (exacerbarea erupției cutanate, apariția unor noi elemente eruptive). Această reacție (de intensități diferite) apare (în luesul florid și mai ales în luesul congenital precoce, dar și în luesul visceral și nervos al adultului) la cîteva ore de la primele injecții de penicilină. Reacția Herxheimer se datorează eliberării rapide a unei cantități mari de endotoxină prin distrugerea masivă a treponemelor.

Pentru a se preveni această reacție, tratamentul luesului va fi început cu doze mai mici de penicilină; acestea vor fi crescute progresiv în decurs de 48 ore pînă la doza terapeutică.

În cazul apariției reacției Herxheimer se va proceda astfel: dacă reacția este discretă, se poate continua tratamentul cu penicilină, dar cu doze reduse timp de 24—48 ore; în cazul unei reacții intense se suprimă penicilina timp de 24 ore și se administrează bolnavului hormoni glucocorticoizi (de ex. hemisuccinat de hidrocortizon sau prednison); după 24 ore, se reia, în doze mici (crescute apoi progresiv), tratamentul cu penicilină.

„Paradoxul terapeutic" constă în agravarea leziunilor luetice și/sau apariția unor complicații foarte severe (de ex. convulsii, paralizii, perforații de aortă, ruptură de anevrism etc.), care pot pune în pericol viața bolnavului, în ciuda unui tratament eficient cu penicilină. Această reacție severă poate surveni în special în tratamentul luesului cardiovascular și nervos ca și al luesului nou-născutului și al gravidelor. Se datorează reacției produse la nivelul leziunilor luetice sub influența tratamentului (de ex.: resorbția rapidă a infiltratelor luetice înainte ca organismul să fi putut produce o scleroză reparatorie).

Pentru tratamentul antiluetic penicilina se folosește sub următoarele forme:

Scanned with OKEN Scanner

Penicilină „G" (sarea de potasiu sau de sodiu — aceasta din urmă este mai puţin dureroasă) este indispensabilă pentru tratamentul următoarelor forme clinice: luesul recent, luesul nou-născuţilor, luesul congenital (în primii 2 ani de viaţă), luesul gravidelor, luesul visceral (cardiovascular, hepatic, renal, ocular).

Efitard (amestec de penicilină „G" potasică — 100 000 U.I. şi penicilină „G" procainată — 300 000 U.I. — pentru un flacon). Se foloseşte mai ales pentru tratamentul „abortiv" (în primele 7 zile de la contactul infectant). Întrebuinţarea Efitardului este limitată prin faptul că la reacţiile adverse proprii penicilinei se adaugă şi cele datorate procainei.

Benzatinpenicilina (*Moldamin*) în doză de 1 200 000 U.I. administrată i.m. o dată la 3 zile se întrebuinţează pentru tratamentul tuturor formelor de lues cu excepţia: luesului recent (în primele zile de tratament), nou-născutului, congenital (în primii 2 ani de viaţă), gravidelor şi unele forme de lues visceral.

Bolnavii sensibilizaţi la peniciline pot fi trataţi cu alte antibiotice şi anume:

Eritromicina — sub formă de eritromicină propionil — poate fi folosită pentru tratamentul luesului recent al adultului (!sensibilizat la peniciline). Eritromicina nu trece prin bariera placentară şi hematoencefalică, fiind deci inutilă pentru tratamentul luesului gravidelor şi al luesului nervos.

Tetraciclina, cu acţiune treponemostatică, se foloseşte de asemenea pentru tratamentul luesului recent al adultului sensibilizat la peniciline.

Deşi trece prin bariera placentară, nu va fi întrebuinţată pentru tratamentul luesului gravidelor şi copiilor datorită reacţiilor adverse posibile (vezi capitolul „Antibiotice").

Pentru tratamentul luesului cardiovascular şi ocular, dar numai pe timp limitat şi doar la începutul tratamentului se mai foloseşte uneori *cianura de mercur.* Eficienţa redusă şi reacţiile adverse (stomatită, nefrită, erupţii), relativ frecvente, au determinat pe mulţi clinicieni să renunţe la acest tratament.

*

Schemele de tratament antiluetic sînt reglementate prin ordinele şi instrucţiunile Ministerului Sănătăţii.

Aceste scheme de tratament se aplică individualizat în raport cu forma clinică de boală, vîrsta şi particularităţile clinice ale bolnavului şi sînt periodic revizuite şi ameliorate în raport cu datele furnizate de Centrul Dermato-Venerologic.

Scanned with OKEN Scanner

INSECTICIDE, INSECTIFUGE, RATICIDE

INSECTICIDE

Insecticidele sînt substanţe folosite pentru distrugerea insectelor transmiţătoare de boli infecţioase (malarie, tifos exantematic, pestă, encefalite) sau dăunătoare în agricultură, zootehnie, gospodărie.

Efectul insecticidelor poate fi de scurtă durată (insecticide de şoc) sau mai prelungit (insecticide remanente).

Utilizarea lor în mediu sanitar sau agrozootehnic trebuie bazată pe cunoaşterea proprietăţilor preparatelor, a caracterelor biologice ale insectelor, ţinînd seama de circumstanţele de mediu, timp şi de prezenţa omului şi a animalelor.

Insecticidele pătrund în organismul insectelor pe cale respiratorie, digestivă sau prin contact, inhibînd ireversibil anumite sisteme enzimatice, indispensabile vieţii acestora.

Insecticidele pot acţiona toxic, în acelaşi timp pe mai multe căi, astfel încît nu se pot clasifica, corect, luînd drept criteriu calea de pătrundere în insecte.

Din punct de vedere chimic, insecticidele sînt substanţe anorganice sau organice.

INSECTICIDE ANORGANICE

Aceste substanţe au o acţiune neselectivă pentru insecte, fiind toxice şi pentru animalele superioare. Folosirea lor este limitată şi se face cu multă precauţie.

Scanned with OKEN Scanner

Bioxidul de sulf este un toxic respirator, utilizat rar pentru dezinfecţie (şi deratizare) în spaţii închise.

Verdele de Paris (amestec de arsenit cupric şi acetat cupric) este folosit, rar, în agricultură.

Acidul cianuric şi **cianurile** (de sodiu, de calciu) sînt toxice celulare.

Sînt folosite ca insecticide (şi raticide) pentru dezinfecţia şi deratizarea mijloacelor de transport (vagoane, vapoare) sau a silozurilor de cereale. Spaţiile supuse acestor operaţiuni vor fi perfect etanşeizate şi supravegheate continuu 24 de ore, după care vor fi bine aerisite timp de 48 de ore.

Operaţiunile de dezinsecţie vor fi făcute de echipe specializate şi cu măsuri riguroase de protecţie a muncii.

INSECTICIDE ORGANICE

Aceste substanţe au o acţiune toxică selectivă relativă, pentru insecte, în sensul că dozele letale pentru insecte sînt mult mai mici decît cele pentru mamifere. Unele dintre ele au chiar o acţiune insecticidă specifică (pe anumite specii de insecte).

Insecticidele organice pot fi de origine vegetală sau sintetică.

INSECTICIDE VEGETALE

Piretrinele (Pybuthrin) sînt substanţe extrase din flori de piretru. Sînt insecticide selective, în sensul că toxicitatea pentru insecte este foarte mare, iar pentru mamifere este relativ mică. Ele au o acţiune rapidă, de scurtă durată (lipsă de remanenţă). Pătrund în organismul insectelor prin contact, datorită solubilităţii în stratul lipoproteic al epicuticulei. Acţiunea insecticidă se manifestă prin paralizie respiratorie, datorită inhibării enzimelor oxidative.

Sînt folosite sub formă de pulberi, fumigaţii, aerosoli, la dezinsecţia locuinţelor, întreprinderilor alimentare, silozurilor, mijloacelor de transport.

Fiind lipsite de remanenţă, dezinsecţia trebuie repetată des.

Un produs sintetic asemănător (Allethrin) este mai stabil decît piretrinele şi le substituie în diferite combinaţii insecticide.

INSECTICIDE DE SINTEZĂ

Cele mai importante sînt insecticidele organoclorurate şi organofosforice.

Scanned with OKEN Scanner

INSECTICIDE ORGANOCLORURATE

D.D.T. sau diclordifeniltricloretan este un insecticid remanent. Datorită liposolubilităţii lui, traversează învelişul chitinos al insectei paralizînd lanţurile ganglionare.

Produsele care conţin D.D.T. (Detoxan, Deparatox, Detox) sînt prezentate sub formă de pulberi (cu talc) sau soluţii (pentru aerosolizare).

Hexaclorciclohexanul este un amestec de mai mulţi izomeri, izomerul gamma fiind cel mai activ. Este toxic, convulsivant şi mai activ decît D.D.T. Un preparat (Lindan) care conţine 99,8% izomer gamma este un insecticid remanent, de contact, fiind metabolizat în mod diferit de insecte, de unde şi sensibilitatea lor diferită la acest preparat.

Este folosit sub formă de pulbere, unguente şi soluţii în ulei de parafină.

Alte preparate industriale care conţin hexaclorciclohexan sînt: Puricid, Furnitox, Plotox.

Hidrocarburile ciclice clorurate (Aldrin, Dieldrin) sînt mai toxice pentru mamifere. De aceea sînt utilizate mai mult în agricultură şi nu se folosesc pentru dezinsecţia sanitară.

Sînt insecticide remanente, de contact şi ingestie.

Insecticidele organoclorurate pot produce intoxicaţii la muncitorii din fabricile producătoare, la cei care le mînuiesc sau care le depozitează. Intoxicaţia omului este acută sau cronică şi se datorează absorbţiei orale, respiratorii sau cutanate a acestor insecticide. Ele au o acţiune neurotropă datorită acumulării în ţesutul nervos, graţie liposolubilităţii lor.

Intoxicaţia acută se caracterizează prin: tulburări digestive (greţuri, vărsături), accidente nervoase (tremurături, convulsii, paralizii), atingeri renale, hepatice sau edem pulmonar acut.

Intoxicaţia cronică (datorită remanenţei lor deosebite) se manifestă prin tulburări nervoase, hepatice şi renale.

Profilaxia intoxicaţiilor constă în respectarea normelor de tehnica securităţii muncii. În caz de ingestie accidentală, se vor face spălături gastrice şi se vor administra lichide (nu lapte!), purgative saline, barbiturice, perfuzii şi, eventual, diuretice. De pe tegumente, urmele de substanţe vor fi îndepărtate prin spălare abundentă cu apă şi săpun.

INSECTICIDELE ORGANOFOSFORICE

Sînt esteri ai acidului fosforic cu acţiune insecticidă sistemică.

Sînt absorbite prin rădăcină, tulpină şi frunze, ajungînd în seva plantelor. De aici se răspîndesc în toată planta, care devine toxică pentru insecte, fiind de aceea folosite mai mult pentru protecţia plantelor.

Scanned with OKEN Scanner

Sînt insecticide cu spectru foarte larg, cu remanenţă scurtă (de şoc), acţionînd prin contact şi prin absorbţie digestivă sau respiratorie. Sînt foarte toxice pentru om. Mecanismul lor de acţiune (acelaşi pentru insecte şi mamifere) constă în inhibarea competitivă şi ireversibilă a acetilcolinesterazei şi a altor colinesteraze, intervenind în mecanismul transmiterii influxului nervos.

Sînt utilizate sub formă de pulberi, soluţii în petrol sau aerosolizate sau în benzi de celuloză impregnate.

Unele insecticide organofosforice (Paration, Ekatox) sînt utilizate doar în agricultură, fiind foarte toxice pentru om.

Alte substanţe organofosforice (Malathion, Carbetox), mai puţin toxice pentru om, sînt întrebuinţate pentru dezinsecţia fructelor şi vegetalelor, ca şi pentru combaterea unor insecte vectoare (muşte, purici, păduchi, ploşniţe). Alte produse (Dipterex) sînt folosite pentru combaterea insectelor vectoare în instituţiile sanitare sau gospodării.

Un amestec insecticid organofosforic cu hexaclorciclohexan, (Plotox) este folosit pentru combaterea ploşniţelor şi a altor vectori.

Insecticidele organofosforice produc intoxicaţii grave la om. Ele pătrund şi se absorb repede pe cale cutanată (cel mai frecvent), pe cale respiratorie şi foarte rar pe cale orală, avînd afinitate pentru sistemul nervos, datorită liposolubilităţii lor. Intoxicaţia omului este datorită inhibării colinesterazei şi se caracterizează prin următorul tablou clinic: efecte muscarinice (greţuri, vărsături, hipersalivaţie, diaree, mioză); efecte nicotinice (fibrilaţii musculare, contracturi); tulburări ale sistemului nervos central (tulburări de vorbire, tulburări respiratorii, agitaţie, convulsii, comă).

Tratamentul intoxicaţiei acute, după instituirea urgentă a măsurilor generale de reanimare (aspiraţie, oxigen, perfuzii), constă din administrarea intravenoasă sau intramusculară de atropină. Manifestările care cedează la atropină sînt cele muscarinice.

Atropina trebuie administrată de urgenţă de către orice cadru sanitar, chiar înainte de internare. Se începe cu doza de 0,005 g pentru adult şi 0,0005 g ($^1/_2$ mg) — 0,005 g pentru copil. Administrarea de atropină se continuă pînă la apariţia semnelor de atropinizare: uscarea mucoaselor, midriază.

În toate unităţile sanitare (în special în mediul rural), trebuie să existe şi antidotul specific pentru aceste intoxicaţii şi anume reactivatorii de colinesterază (Toxogonin). Antidotul se administrează intravenos, cîte o fiolă la 5 minute după prima doză de 0,005 g de atropină. Doza de antidot se poate repeta după 1—2 ore dacă se constată o ameliorare a stării generale. Pentru copii, doza pentru o dată este de 0,004—0,008 g/kilocorp.

Scanned with OKEN Scanner

Alte insecticide de sinteză (Ficam W. Baygon) sînt derivaţi (esteri) carbamici cu acţiune (anticolinesterazică) asemănătoare compuşilor organofosforici. Sînt active faţă de insectele devenite rezistente la compuşi organoclouraţi sau/şi organofosforici.

Intoxicaţia omului cu aceste substanţe (toxice în grad diferit pentru om şi animale) este asemănătoare intoxicaţiei cu substanţe organofosforice, necesitînd aceleaşi măsuri de prevenire şi de tratament (atropina — vezi mai sus).

INSECTIFUGE

Sînt substanţe chimice folosite pentru protecţia omului şi animalelor, împotriva insectelor, datorită proprietăţilor lor de a respinge insectele.

Astfel de substanţe sînt:

Dimetilftalatul (Anofug super), prezentat sub formă de soluţie hidroalcoolică 35%, conferă protecţie aproximativ 2—3 ore împotriva ţînţarilor.

Toluamida, insectifug valoros pentru om şi animale, conferă o protecţie de 4—6 ore împotriva insectelor.

*

Insecticidele şi insectifugele au adus omenirii avantaje deosebite. Folosirea lor este însă însoţită, uneori, de multe şi importante dezavantaje. Printre cele mai importante sînt: intoxicaţiile omului, animalelor domestice, albinelor; modificări de ecologie; apariţia de rezistenţă la unele insecte faţă de aceste substanţe.

Pe considerentele mai sus enumerate trebuie să se bazeze folosirea lor foarte judicioasă, cu precauţiuni deosebite şi cu respectarea întocmai a normelor de tehnica securităţii muncii şi a indicaţiilor.

RATICIDE (RODENTICIDE)

Raticidele sînt substanţe toxice folosite pentru combaterea şobolanilor (sau a altor rozătoare) care produc importante pagube economice sau sînt rezervoare sau vectori de agenţi patogeni (salmonelle, leptospire, listerii, rickettsii etc.). Aceste substanţe sînt toxice şi pentru om. De aceea ele trebuie manipulate numai de echipe specializate care cunosc caracteristicile toxice ale substanţelor şi biologia rozătoarelor.

Raticidele sau rodenticidele sînt substanţe anorganice sau organice.

Scanned with OKEN Scanner

RATICIDE ANORGANICE

Anhidrida arsenioasă (şoricioaică), **acidul cianhidric** şi **cianurile, bioxidul de sulf, clorura de bariu** sînt folosite şi ca insecticide (cu excepţia clorurii de bariu). Ele se utilizează sub formă de momeli alimentare sau în fumigaţii în galerii (de ex. bioxidul de sulf).

Fosforul alb (pasta fosforată) şi **fosfura de zinc** sînt toxice pentru rozătoare şi mamifere (dar nu pentru insecte); se administrează în momeli alimentare.

RATICIDE ORGANICE

Sînt substanţe de origine vegetală sau sintetică.

Raticide vegetale; dintre acestea se mai foloseşte destul de limitat **stricnina** (alcaloid toxic), sub formă de boabe de cereale impregnate şi colorate în violet sau roşu (pentru a nu se confunda).

Raticide sintetice (compuşi cu structură chimică diferită, unii avînd şi acţiune insecticidă):

Compuşii organocloruraţi (Aldrin, Dieldrin) au şi acţiune insecticidă, fiind folosiţi în agricultură pentru protecţia plantelor în perioada de invazie a rozătoarelor.

Monoclorhidrina glicerinei (Deratin) este utilizată sub formă de momeli îmbibate sau umectate, pentru combaterea şobolanilor de casă.

Anticoagulantele de sinteză, de tipul warfarinei (Ratitox), se folosesc cu prudenţă, sub formă de pulbere în talc 1% sau sub formă de boabe de cereale impregnate, pentru combaterea rozătoarelor mici.

Derivaţi de tiouree. A.N.T.U. sau alfa-naftil-tio-uree (Deratan, Antan) este toxic selectiv pentru şobolan, fiind folosit sub formă de pulbere în talc. Este însă toxic şi pentru om şi animale domestice (cîine, pisică etc.).

Folosirea raticidelor se face cu precauţiuni similare celor prezentate la substanţele insecticide.

Scanned with OKEN Scanner

VITAMINE

Sînt substanţe organice, indispensabile desfăşurării normale a proceselor metabolice la om şi la animale. În cea mai mare parte sînt sintetizate în plante, omul şi animalele luîndu-le sub formă activă sau inactivă (provitamine), odată cu alimentele vegetale. Cantităţi mici din unele vitamine (de ex. vitamine din complexul B, vitamina K) sînt sintetizate şi în organismul omului sub influenţa florei intestinale.

Vitaminele întrebuinţate în terapeutică sînt obţinute în majoritate prin sinteză chimică.

Multe vitamine sînt coenzimele unor enzime cu funcţii importante în metabolismul general al organismului.

Necesităţile fiziologice de vitamine ale omului sînt foarte mici şi sînt satisfăcute în mod obişnuit de o alimentaţie raţională şi echilibrată.

Deficitele de vitamine, manifestate prin tulburări metabolice deosebit de importante (hipo- sau chiar avitaminoze) apar în următoarele situaţii: carenţe alimentare (la grupurile de populaţie cu standard de viaţă foarte scăzut sau aflate în situaţii speciale de mediu); nevoi fiziologice crescute (graviditate, copii în perioada de creştere); tulburări de absorbţie (în diaree prelungite, malabsorbţie digestivă pentru lipide, lipsa bilei din intestin); distrugerea florei microbiene din intestin după tratamente perorale prelungite cu antibiotice cu spectru larg (pentru vitaminele din complexul „B"); utilizarea defectuoasă sau exagerată în ţesuturi (alcoolism cronic, hipertiroidism) etc.

Acestea sînt de fapt şi indicaţiile principale ale vitaminelor. În aceste situaţii, administrarea vitaminelor are un rol substitutiv şi corectează tulburările metabolice existente.

Scanned with OKEN Scanner

Hipovitaminozele sau avitaminozele sînt uneori singulare (deficitul unei singure vitamine) însă, de cele mai multe ori, sînt multiple (pentru mai multe vitamine).

În afara efectului substitutiv, vitaminele au şi alte acţiuni farmacologice, motiv pentru care au fost indicate în profilaxia sau tratamentul unor afecţiuni a căror cauză directă nu este carenţa vitaminică. În aceste cazuri, efectul terapeutic al vitaminelor este de cele mai multe ori îndoielnic, ca şi efectele tonice generale sau trofice pentru anumite organe.

Toxicitatea proprie a vitaminelor este foarte redusă. Administrate însă în doze mari şi/sau pe durată de timp prelungită, produc hipervitaminoze, reacţii adverse uneori severe.

Structura chimică a vitaminelor este foarte variată. În funcţie de solubilitatea lor în apă sau în lipide, au fost împărţite în două grupe: hidrosolubile şi liposolubile. În anumite forme de condiţionare, însă, o vitamină liposolubilă poate deveni hidrosolubilă.

VITAMINE HIDROSOLUBILE

Aceste vitamine sînt substanţe termolabile, stabile în mediu acid şi care nu se depozitează în organism. Administrate în cantităţi mai mari decît necesităţile fiziologice, sînt eliminate pe cale renală, motiv pentru care dozele excesive sînt nejustificate.

Majoritatea vitaminelor hidrosolubile se găsesc în aceleaşi surse alimentare. De aceea, carenţa prin deficit de aport este de cele mai multe ori complexă.

Vitamina B_1 sau tiamina este prezentată sub formă de comprimate de 0,010 g şi fiole de 0,01 g, 0,025 g şi 0,1 g. Are acţiuni biochimice multiple prin esterul ei pirofosfat care constituie coenzima unor transaminaze şi decarboxilaze, care intervin în: degradarea acidului piruvic (prin glicoliză şi ciclul Krebs), stimularea transformării glucidelor în lipide, favorizarea depozitării glicogenului în ficat, sinteza acetilcolinei, influenţarea influxului nervos.

Carenţa prelungită de vitamină B_1 (hipo- sau avitaminoză) se manifestă clinic prin polinevrite, insuficienţă cardiacă etc.

Necesarul zilnic de vitamină B_1 este de 0,001—0,002 g. Cînd metabolismul general al organismului este crescut (de ex. în hipertiroidism) necesarul de vitamină B_1 este mai mare.

Vitamina B_1 se absoarbe incomplet şi limitat din intestin; în schimb, se absoarbe bine după administrare intramusculară.

Excesul de vitamină (care depăşeşte nevoia fiziologică) este eliminat prin urină şi mai puţin prin fecale.

Scanned with OKEN Scanner

Vitamina B_1 este indicată (în asociere cu alte vitamine din grupul „B") pentru tratamentul tulburărilor carenţiale din beri-beri şi din alcoolismul cronic. Suplimentarea de vitamină B_1 este necesară în hipertiroidism, boli febrile epuizante etc. Vitamina B_1 mai este folosită şi pentru tratamentul unor tulburări neurologice, boli reumatismale, insuficienţă cardiacă, hepatite acute sau cronice. Efectele terapeutice sînt îndoielnice în aceste situaţii.

Reacţiile adverse sînt relativ rare şi constau din: greţuri, vărsături, ameţeli, tahicardie, iritabilitate, artralgii şi erupţii alergice.

La adult, se administrează peroral 0,03—0,06 g (3—6 comprimate)/zi sau parenteral 0,025—0,1 g/zi. Doza pentru copil este de 0,005—0,02 g/zi pentru administrare orală şi de 0,01 g/zi pentru calea parenterală.

Vitamina B_2 sau riboflavina, prezentată sub formă de fiole de 0,005 şi 0,01 g este coenzima unor enzime flavoproteice. Intervine în procesul de creştere şi în menţinerea integrităţii epiteliale. Are şi acţiune hipoglicemiantă (atît la diabetic, cît şi la individul normal).

Necesităţile zilnice de vitamină B_2 sînt de 0,001 g. Deficitul acestei vitamine este foarte rar izolat; el apare, de obicei, numai în cadrul unei carenţe globale de vitamine din grupul B (colită ulceroasă, tratamente prelungite perorale cu antibiotice cu spectru larg). Hipovitaminoza B_2 se caracterizează prin dezepitelizarea mucoasei linguale şi stomatită angulară.

Se absoarbe bine după administrare parenterală sau orală, depozitîndu-se foarte puţin în ficat. Se elimină prin urină şi, o cantitate mică, prin fecale.

Doza terapeutică pentru adult este de 0,005—0,01 g/zi, iar pentru copil de 0,0005—0,005 g/zi, care se administrează în injecţii intramusculare profunde.

Vitamina B_5 sau acidul pantotenic (Panthenol) constituie grupa prostetică a coenzimei „A", care intervine în sinteza acetilcolinei, colesterolului, fosfolipidelor, hormonilor steroizi şi în metabolismul celular.

Datorită acestor acţiuni a fost indicată pentru tratamentul unor afecţiuni digestive (stomatite, glosite, hepatite cronice) şi cutanate (de ex. arsuri) etc. În toate aceste cazuri, valoarea ei terapeutică este îndoielnică. Asociată celorlalte vitamine din complexul „B" sau şi cu alte vitamine este indicată pentru tratamentul unor fenomene carenţiale vitaminice globale.

Este contraindicată la bolnavi cu ileus mecanic sau cu hemofilie. Nu se va administra concomitent sau imediat după medicamente parasimpaticomimetice.

Vitamina B_6 sau piridoxina este prezentată sub formă de fiole (0,25 g/fiolă) şi sub formă de comprimate (0,25 g/comprimat).

Scanned with OKEN Scanner

Vitamina B_6 este coenzima unor decarboxilaze și transaminaze care au rol în metabolismul proteinelor, lipidelor și al acizilor grași esențiali. Intervine și în hematopoieză, ceea ce justifică folosirea ei în unele anemii microcitare cu hipersideremie.

Se absoarbe bine după administrare orală și parenterală și se elimină pe cale renală.

Deficitul de vitamină B_6 se manifestă clinic prin: dermatită seboreică, tulburări nervoase (iritabilitate, convulsii, polinevrite, nevrite optice), distrofii musculare.

Un deficit de vitamină B_6 poate apărea în cursul tratamentului tuberculozei cu izoniazidă, datorită formării unor complexe de izoniazidă cu vitamină B_6, care se elimină pe cale renală.

Indicații: unele afecțiuni cutanate (de ex. dermatită seboreică) sau mucoase; unele anemii microcitare; agranulocitoză, vărsături de sarcină. Efectul terapeutic, în aceste cazuri, nu este precizat.

Vitamina B_6 se asociază obligatoriu cu izoniazida în tratamentul tuberculozei, pentru prevenirea accidentelor nevritice.

La adult, se administrează pe cale parenterală (intramuscular sau intravenos) 0,05—0,25 g/zi, iar pe cale orală 0,25 g/zi. La copil, doza se stabilește între 0,01—0,1 g/zi, în funcție de vîrstă.

Vitamina B_{12} sau ciancobalamina, factorul specific antipernicios, o vitamină cu rol important în metabolismul general al organismului, este prezentată sub formă de fiole de 1 ml care conțin o soluție apoasă injectabilă (50 mcg și 1 000 mcg/fiolă).

Indicații: anemie pernicioasă, alte anemii megaloblastice prin deficit de vitamina B_{12}; stările patologice care predispun la fenomene carențiale în această vitamină (gastrectomii, rezecții întinse de ileon, ileită regională). Este de asemenea utilă pentru tratamentul nevritei optice retrobulbare din intoxicația cu nicotină și în astenie, convalescență, anorexie. Deși mult folosită pentru tratamentul unor afecțiuni reumatice, neurologice (de ex. polinevrite, nevrite), herpesului zoster, hepatitelor, efectul ei terapeutic în aceste boli este minor.

Contraindicații: neoplazii, policitemie.

Reacția adversă cea mai frecventă este policitemia.

Pentru tratamentul anemiei pernicioase, se administrează intramuscular, inițial în doză de 100—200 mcg/zi, timp de o săptămînă și apoi cîte 50—200 mcg la intervale de 10—21 de zile, pentru tot restul vieții.

Pentru tratamentul afecțiunilor neurologice sau reumatice, se folosesc, în general, doze de 1—2 fiole de 1 000 micrograme/zi.

Acidul folic sau acidul pteroilmonoglutamic (vezi „Medicația antianemică") este un complex vitaminic cu rol în hematopoieză și în metabolismul general.

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţii: anemie pernicioasă, anemii prin deficit de acid folic (din sprue, pelagră, sarcină), anemii secundare unor tratamente cu medicamente cu efect antifolic (cotrimoxazol, trimetoprim, pirimetamină, fenitoin, citostatice antifolice), stări care predispun la carenţă de acid folic (rezecţii gastrointestinale, ileită regională). Nu se asociază niciodată cu sulfamide sau aminopterină deoarece acestea acţionează ca antimetaboliţi.

Este contraindicat la bolnavi vîrstnici.

Se administrează (cu supliment de vitamină C) în doză de 0,005—0,03 g (1—6 drajeuri)/zi.

Vitamina PP sau acidul nicotinic sau nicotinamida, vitamina antipelagroasă, intră în constituţia unor codehidraze cu rol în metabolismul general.

Este prezentată sub formă de comprimate de 0,1 g şi fiole cu soluţie injectabilă 3% şi 5%.

Reacţii adverse: vasodilataţie în jumătatea superioară a corpului, cefalee, stimularea secreţiei gastrice şi a motilităţii intestinale.

Indicaţii: profilaxia şi tratamentul pelagrei, tulburări cutanate şi mucoase din boala de iradiere, arterite.

Contraindicaţii: vîrstnici cu ateroscleroză cerebrală, tromboflebite, sindroame hemoragice capilare.

Necesarul fiziologic de vitamină PP este de 0,01—0,012 g pe zi.

Pentru profilaxia pelagrei, doza este de 0,015—0,03 g/zi, iar pentru tratament de 0,05—0,25 g/zi.

Toate aceste vitamine fac parte din complexul „B" de vitamine. În practica clinică, se folosesc, de obicei, asocieri ale acestor vitamine, în proporţii echilibrate. Astfel de preparate sînt: *Complex „B" forte* (drajeuri) şi *Electrovit*. Aceste preparate sînt folosite ca adjuvante în diferite afecţiuni (gastrointestinale, astenie, convalescenţă, dermite seboreice, hepatite).

Doza obişnuită, pentru fiecare din aceste preparate este, pentru adult, de 3—4 drajeuri pe zi şi pentru copil de 1—2 drajeuri pe zi.

*

Vitamina C sau acidul ascorbic, vitamina antiscorbutică, este prezentată sub formă de comprimate de 0,05 şi 0,2 g, comprimate efervescente (0,5 g/comprimat) şi sub formă de fiole de 2 ml (0,2 g) şi de 5 ml (0,5 g).

Vitamina C are funcţie de sistem redox, intervenind în: metabolismul celular şi general; sinteza colagenului; fixarea calciului în oase; absorbţia fierului din tubul digestiv; stimularea capacităţii nespecifice de apărare a organismului.

Scanned with OKEN Scanner

Nevoile zilnice ale omului sînt de 0,01—0,07 g şi sînt satisfăcute de o alimentaţie raţională, care cuprinde fructe şi legume.

Carenţa de vitamină C produce boala numită scorbut.

Vitamina C se absoarbe bine după administrare orală. Pentru că nu se depozitează în organism, excesul de vitamină C din cantitatea administrată se elimină prin urină.

Indicaţii: profilaxia şi tratamentul scorbutului, adjuvant în diferite boli (infecţioase, stări postoperatorii, anemii, fracturi, astenie). Vitamina C asociată cu calciu (*Cedecalcin*) se foloseşte ca adjuvant în tratamentul rahitismului.

La adult, se administrează în doză de 0,1—0,2 g/zi, de preferat pe cale orală. Pentru copil, doza obişnuită este de 0,05 g/zi.

Rutosidul este un glucozid cu proprietăţile vitaminei PP care protejează acidul ascorbic de oxidare. Intervine în menţinerea integrităţii funcţionale a capilarelor, crescîndu-le rezistenţa şi diminuîndu-le permeabilitatea.

Este prezentat sub formă de fiole a 0,08 g (*Rutosid*) şi sub formă de capsule a 0,3 g (**Venoruton-300**).

Este indicat ca adjuvant în tratamentul hemoragiilor prin fragilitate capilară (purpură), eritemului nodos, acrocianozei, sindroamelor varicoase.

Pe cale parenterală (intramuscular), se administrează, la adult, 1—2 fiole/zi, iar la copil 1/4—1 fiolă/zi, după vîrstă. Pe cale orală (Venoruton-300), se administrează doar la adult: iniţial 2 capsule (0,6 g)/zi apoi 1 capsulă/zi timp de 2—4 săptămîni.

Rutosidul + vitamina C sînt asociate în preparatul românesc *Tarosin*, prezentat sub formă de comprimate şi indicat ca adjuvant în tratamentul capilaropatiilor, aterosclerozei şi hipertensiunii arteriale. Se administrează în doză de 3—6 comprimate/zi.

Vitamina H_1 sau acidul paraaminobenzoic, prezentat sub formă de comprimate a 0,5 g (*Romavit*), este un antagonist al sulfamidelor, cu acţiune antireumatismală, antialergică şi trofică pentru păr.

Indicaţii: unele afecţiuni ale pielii, artrite reumatismale, depigmentări ale părului. Efectul terapeutic este îndoielnic.

Este contraindicată asocierea lui cu sulfamide şi administrarea la bolnavii cu funcţii renale deficitare. Reacţiile adverse sînt relativ frecvente. Se administrează în doze de 1—4 g/zi.

VITAMINE LIPOSOLUBILE

Aceste vitamine sînt substanţe termostabile, rezistente în mediu acid şi alcalin. Se absorb bine după administrare orală, absorbţia lor necesi-

Scanned with OKEN Scanner

tînd prezența în intestin a grăsimilor și a bilei. Tulburările cronice de absorbție a lipidelor produc fenomene carențiale în aceste vitamine.

Deoarece organismul are rezerve importante de vitamine liposolubile, depozitate în cea mai mare parte în ficat, tulburările carențiale sînt tardive. În schimb supradozarea vitaminelor liposolubile generează reacții adverse importante.

Vitamina A sau axeroftolul are funcții importante în mecanismul vederii (la întuneric), în creșterea și troficitatea țesuturilor epiteliale și în metabolismul calciului. Se absoarbe bine pe cale digestivă, absorbția depinzînd de prezența bilei și lipidelor în intestin. Se depozitează în ficat (90%), eliminîndu-se lent, pe cale renală.

Necesarul fiziologic zilnic este de 1 500 U.I. pentru copil și de 5 000 U.I. pentru adulți, fiind acoperit de o alimentație rațională, normolipidică. Necesarul de vitamină A este mai mare în timpul sarcinii, lactației și în perioada de creștere.

Carența de vitamină A afectează adaptarea vederii la întuneric și vederea crepusculară (hemeralopie).

Administrarea unor cantități excesive de vitamină A, timp mai îndelungat, este urmată de apariția unor reacții adverse importante, care caracterizează hipervitaminoza A. Aceste fenomene constau din: tumefacții subcutanate (în gambe, regiunea plantară etc.); anorexie, prurit, fisuri la nivelul comisurilor bucale, rărirea părului, întîrzierea creșterii la copii, hipertensiune intracraniană (aspect clinic de tumoare cerebrală).

Indicații: unele afecțiuni oculare (xeroftalmie, keratită, hemeralopie), unele afecțiuni ale pielii și mucoaselor (rinite atrofice, prurit vulvar), rahitism.

Produsul românesc este prezentat sub următoarele forme: drajeuri *Vitamina A*, conținînd 10 000 U.I./drajeu, fiole de 1 ml cu soluție uleioasă injectabilă intramuscular (300 000 U.I./fiolă); fiole de 2 ml (20 000 U.I./ml) conținînd o soluție apoasă injectabilă intramuscular *Vitamină A palmitat hidrosolubilă);* soluție uleioasă pentru uz intern (30 000 U.I./ml); soluție apoasă (palmitat) pentru uz intern; capsule gelatinoase (*Vitamină A forte*) conținînd 50 000 U.I./capsulă.

Doza pentru adult este de 1—10 drajeuri pe zi sau 2—3 fiole pe săptămînă, în injecții intramusculare, sau 10—100 picături pe zi din soluția pentru uz intern. Durata tratamentului nu va depăși 30 de zile. Doza pentru copil este în funcție de vîrstă: între 1/4—2 drajeuri pe zi sau 1/3—1 fiolă la 2—3 săptămîni.

Vitamina D este reprezentată de mai mulți compuși cu structură steroidală: ergocalciferol (vitamina D_2), colecalciferol (vitamina D_3), untura de pește. Are rol important în metabolismul calciului și fosforului, favorizîndu-le absorbția intestinală și utilizarea tisulară.

Scanned with OKEN Scanner

Carența de vitamină D produce scăderea calcemiei cu hipersecreție (reactivă) de hormon paratiroidian; consecința este mobilizarea calciului din oase urmată de demineralizare. Ea se manifestă clinic prin rahitism la copil și osteomalacie la adult. Administrarea de vitamină D, în aceste cazuri, favorizează înlocuirea calciului din oase cu cel absorbit din intestin și în același timp o creștere a concentrației extracelulare de calciu, care la rîndul ei scade secreția hormonului paratiroidian.

Hipervitaminoza D, mai frecventă la copiii hrăniți cu preparate dietetice conținînd vitamina D, se manifestă prin hipercalcemie, cefalee, anorexie, grețuri, diaree, polachiurie, sindrom hipotrofic mental și fizic, calcificări metastatice în țesuturi (plămîni, rinichi, vase sanguine) și chiar insuficiență renală. Ca măsuri terapeutice, în aceste cazuri se impun: întreruperea administrării de vitamină D, dietă săracă în calciu, administrarea de lichide din abundență și, eventual, în cazuri deosebite, hormoni glucocorticoizi.

Vitamina D se absoarbe bine după administrarea orală (în prezența bilei) și intramusculară. Se depozitează în mare parte în ficat, eliminîndu-se lent, pe cale renală.

Indicații: profilaxia și tratamentul rahitismului, osteomalacie, osteoporoză, spasmofilie hipocalcemică (obligatoriu asociată cu calciu), unele tulburări ale metabolismului calciului și fosforului, în perioada de consolidare a fracturilor.

Contraindicații: nefrită, litiază renală. ateroscleroză.

Produsul românesc (*Vitamină D_2*) este prezentat sub formă de fiole cu soluție uleioasă injectabilă (400 000 și 600 000 U.I.) și fiole cu soluție uleioasă buvabilă (600 000 U.I.). Alt produs românesc (*Vitamina D_3 hidrosolubilă*) este prezentat sub formă de fiole conținînd 600 000 U.I. vitamină D_3 hidrosolubilă, injectabilă intramuscular.

Administrarea se face, obișnuit, pe cale orală, calea intramusculară fiind folosită doar în situații în care există malabsorbție intestinală.

Doza va fi individualizată după felul tratamentului (profilactic sau curativ), felul bolii și vîrsta bolnavului.

Astfel doza profilactică la copil, pentru rahitism, este de 400 U.I., iar cea curativă de 3 000—5 000 U.I./zi; în cazurile rezistente se folosesc doze mai mari (300 000— 400 000 în doze șoc), dar durata tratamentului va fi mai scurtă, pentru a se evita apariția hipervitaminozei.

Vitaminele K sau vitaminele antihemoragice sînt compuși naturali sau sintetici derivați de naftochinonă, care intervin în procesul fiziologic al coagulării (vezi „Medicația bolilor de sînge"). Acțiunea antihemoragică, datorată stimulării sintezei hepatice a protrombinei și proconvertinei, se manifestă în cazul hemoragiilor din hipoprotrombinemiile consecutive deficitului de vitamină K. Au și acțiune specifică, antagonistă

Scanned with OKEN Scanner

asupra substanţelor anticoagulante de tip cumarinic, influenţînd favorabil hemoragiile produse prin supradozarea acestor substanţe.

Indicaţii: profilaxia şi tratamentul sindroamelor hemoragice produse prin: hipoprotrombinemie congenitală sau datorită tratamentului cu anticoagulante cumarinice; hipoprotrombinemie consecutivă deficitului de absorbţie a vitaminei K (de ex. ictere obstructive, tratamente cu salicilaţi, sulfamide, antibiotice); deficite de producere a vitaminei K din hepatita acută, cronică sau ciroze hepatice.

Contraindicaţii: afecţiuni tromboembolice, flebite, sindroame hemoragipare de alte cauze.

Vitaminele K sînt bine tolerate, iar reacţiile adverse sînt rare şi constau din: tromboze, anemie cu corpi Heinz (la sugar), hemoliză, reacţii alergice etc.

Vitaminele K sînt folosite în terapeutică sub două forme: menadiona natriu bisulfit (produs de sinteză) şi fitomenadiona sau vitamina K_1 (produs natural).

Produsul de sinteză românesc (*Vitamina* K_3 este prezentat sub formă de fiole de 1 ml conţinînd o soluţie apoasă 1%, injectabilă intramuscular (0,01 g/fiolă).

Produsul românesc de vitamină K_1 (*Fitomenadion*) este prezentat sub formă de fiole de 1 ml, conţinînd o soluţie apoasă injectabilă intravenos (0,01 g/fiolă).

Doza şi durata tratamentului sînt în funcţie de natura bolii şi caracteristicile clinice ale bolnavului. Pentru adult, doza de vitamină K_3 este de 1—3 fiole pe zi, administrate pe cale intramusculară. La copil, doza este de 1—2 fiole pe zi, durata tratamentului nedepăşind 3 zile.

Vitamina K_1 (Fitomenadion) are o acţiune mai rapidă, mai intensă şi mai prelungită; se administrează pe cale intravenoasă, în injecţii lente, în doză de o fiolă pe zi. Doza poate fi crescută pînă la cel mult 10 fiole pe zi, în intoxicaţiile sau supradozarea cu anticoagulante cumarinice, în funcţie de răspunsul la tratament şi sub supraveghere medicală strictă, clinică şi de laborator (timpul şi concentraţia protrombinei). În cazurile grave şi urgente, tratamentul cu vitamină K_1 se va asocia cu transfuzii de sînge proaspăt.

Vitamina E sau alfa-tocoferolul, ca şi alţi compuşi din clasa tocoferolilor (nefolosiţi în terapeutică), are rol în procesele de oxidare din organism, funcţionînd ca substanţă antioxidantă. Astfel, vitamina E protejează vitamina A şi acizii graşi de oxidare, împiedică formarea unor produşi nocivi din metabolismul acizilor graşi, intervine în funcţia normală a gonadelor, în metabolismul creatininei musculare, în sinteza nucleoproteinelor etc.

Scanned with OKEN Scanner

Necesităţile fiziologice ale omului sînt satisfăcute, cu prisosinţă, de o alimentaţie normală, nedemonstrîndu-se la om tulburări prin carenţă specifică.

Vitamina E se absoarbe incomplet din intestin, necesitînd prezenţa bilei. Se depozitează, în cea mai mare parte, în ficat şi se elimină prin fecale (jumătate din doza administrată) sau prin urină şi bilă.

Deşi a fost indicată şi mai este uneori folosită în tratamentul avorturilor spontane (habituale), sterilităţii, tulburărilor de climacteriu, distrofiei musculare, eficienţa ei terapeutică în aceste situaţii este îndoielnică.

Administrarea de doze mai mari şi pe durată de timp mai lungă produce fenomene de hipervitaminoză, caracterizate prin oligospermie şi azoospermie la bărbaţi şi prin involuţie şi tulburări menstruale la femei.

Produsul românesc (*Vitamină E*) este prezentat sub formă de drajeuri (0,03 g), capsule gelatinoase (0,03 g şi 0,1 g) şi fiole de 1 ml cu soluţie uleioasă injectabilă intramuscular (0,01 g, 0,03 g/fiolă).

Doza obişnuită este de 0,05—0,2 g/zi, durata tratamentului fiind de obicei lungă.

Vitamina F conţine esteri etilici ai unor acizi graşi esenţiali nesaturaţi şi are rol în metabolismul lipidelor şi colesterolului, în menţinerea troficităţii pelii şi în procesul ovulaţiei.

Indicaţii: unele afecţiuni ale pielii (eczeme, seboree, acnee, vulgară), hiperfoliculinemie, în cosmetică.

Produsul românesc (*Vitamină F*) este prezentat sub formă de capsule gelatinoase şi sub formă de soluţie pentru uz intern.

Doza pentru adult este de 4—5 capsule pe zi sau 50—150 picături de 3 ori pe zi, durata tratamentului fiind de 1—3 luni. Doza pentru copil este în funcţie de vîrstă, de la 1—20 picături, de 3 ori pe zi.

*

În practica clinică, în afara unor deficite în anumite vitamine se întîlnesc şi situaţii caracterizate printr-un deficit care interesează majoritatea vitaminelor.

Aceste situaţii pot apărea în următoarele împrejurări: diete deficitare, afecţiuni caracterizate prin metabolism crescut (de ex. hipertiroidism), boli care scad absorbţia digestivă a vitaminelor; insuficienţă hepatică etc.

În astfel de situaţii, se impune, deseori, o suplimentare medicamentoasă cu preparate polivitaminice. Pentru a nu fi dăunătoare, preparatele polivitaminice trebuie să aibă un conţinut echilibrat în vitamine, în proporţie corespunzătoare necesităţilor fiziologice.

Scanned with OKEN Scanner

Preparate polivitaminice româneşti:

Vitaminele A, B_1, B_2, C şi PP sînt asociate într-un produs (Polivitamine) prezentat în drajeuri. La adulţi, se administrează 4—8 drajeuri/zi, iar la copilul peste 2 ani 1—2 drajeuri/zi.

Vitaminele A, D_2, B_1, B_2, B_6, PP, B_{12}, C asociate în comprimate efervescente (*Polivitamine — comprimate efervescente*) se administrează la adult cîte 2—3 comprimate/zi, iar la copil 1 comprimat/zi.

Vitaminele A, B_1, B_2, B_6, C, D_2, E, PP, calciu gluconic şi pantotenat de calciu sînt asociate într-un produs (*Cavit 9*) prezentat sub formă de tablete; se administrează 2—4 tablete/zi, la adult şi 1—2 tablete/zi la copilul mai mare de 2 ani.

Vitaminele A, B_1, B_2, B_6, C, D_2, E, P, PP împreună cu lecitină şi fier sînt asociate într-un produs (*Viplex*) prezentat în drajeuri; se administrează 2—4 drajeuri/zi la adult şi 1—2 drajeuri/zi la copil.

Scanned with OKEN Scanner

ENZIME ŞI ANTIENZIME

ENZIME

Din numărul mare de enzime cunoscute, numai cîteva sînt folosite în terapeutică. În afară de unele preparate enzimatice folosite ca substituente ale fermenţilor digestivi (vezi „Medicaţia aparatului digestiv"), alte enzime întrebuinţate în practica clinică sînt:

Hialuronidaza (Hyason) este o enzimă de origine animală, prezentată sub formă de fiole care conţin 150 U.I. hialuronidază purificată şi liofilizată pe fiolă, împreună cu fiole de solvent. Hialuronidaza este o enzimă care depolimerizează acizii hialuronic şi condroitinsulfuric, constituenţi principali ai ţesutului conjunctiv, acţiune prin care substanţa creşte permeabilitatea ţesutului conjunctiv. Ca urmare a creşterii permeabilităţii ţesutului conjunctiv, este favorizată pătrunderea în ţesuturi a unor substanţe medicamentoase. Hialuronidaza favorizează, de asemenea, resorbţia transsudatelor sau a sîngelui din hematoame (de ex. posttraumatice, postoperatorii) sau a edemelor.

Este folosită în administrare parenterală (intramuscular sau subcutanat), înainte de administrarea pe aceleaşi căi a unor soluţii glucozate sau saline izotonice, cînd acestea nu pot fi administrate intravenos. Astfel se micşorează distensia tisulară şi durerea provocată de administrarea respectivelor soluţii şi se creşte şi viteza de absorbţie a acestora.

Hialuronidaza administrată concomitent cu unele substanţe anestezice (de ex. cu xilină) în infiltraţii micşorează timpul pînă la instalarea anesteziei, uşurează difuziunea amestecului, dar în schimb îi scade durata de acţiune.

Scanned with OKEN Scanner

Hialuronidaza nu trebuie injectată în țesuturi în care sînt localizate procese infecțioase sau tumorale, deoarece favorizează difuziunea infecției sau a procesului tumoral.

Tripsina este prezentată în flacoane cu pulbere liofilizată de tripsină cristalizată, obținută din pancreas de bovine.

Soluția de tripsină se prepară imediat înainte de a fi folosită prin solubilizarea conținutului unui flacon în 10—15 ml soluție salină izotonică (ser fiziologic, în condiții de perfectă asepsie.

Tripsina este o enzimă proteolitică, activă în mediul alcalin: este mai activă asupra celulelor denaturate decît asupra celor vii. Datorită acțiunii proteolitice, are un efect antiinflamator local. Efectul local este diminuat cînd pH-ul local este acid sau cînd în sîngele sau țesuturile bolnavului se află inhibitori specifici. Efectul antiinflamator sistemic este foarte slab.

Toleranța orală este bună. Resorbția este redusă, iar cantitățile mici de substanță care totuși sînt resorbite sînt repede inactivate.

Pentru efectul antiinflamator local, este folosită în tratamentul unor procese inflamatorii cu caracter necrotic sau purulent, localizate pe tegumente sau pe mucoase.

Soluția de tripsină se aplică la nivelul procesului inflamator sub formă de comprese îmbibate, tamponamente sau irigații continue. Compresele sau tampoanele trebuie schimbate din 3 în 3 ore deoarece activitatea tripsinei diminuă foarte repede. În prealabil, este necesar să se determine pH-ul de la nivelul procesului inflamator unde substanța va fi folosită. Dacă acesta este acid, se va neutraliza cu soluție de tampon fosfat (tip Sörensen) sau cu soluție de bicarbonat de sodiu.

Durata tratamentului va fi individualizată după natura și evoluția procesului inflamator.

Chimiotripsina (*Alfachimotripsina*) este prezentată în flacoane sub formă de pulbere liofilizată. Este o enzimă proteolitică cu acțiune antiinflamatorie locală, activă în mediu alcalin.

Activitatea alfachimotripsinei este diminuată de prezența în sînge sau în țesuturi a inhibitorilor specifici sau cînd pH-ul local este acid.

Efectul antiinflamator sistemic este foarte redus. Resorbția după administrarea locală sau parenterală (intramusculară) este redusă.

Reacții adverse: hemoragii, reacții alergice (erupții sau chiar șoc anafilactic), ceea ce obligă la testarea sensibilității bolnavului la acest preparat înainte de a fi folosit.

Indicații: edeme inflamatorii sau posttraumatice, hematoame posttraumatice; pelviperitonite cronice; periartrită scapulohumerală etc.

Se administrează intramuscular, intraarticular și local (în aerosoli sau instilații).

Scanned with OKEN Scanner

Doza pentru adult este de 1/2—1 flacon pe zi sau la două zile, în raport cu natura şi localizarea procesului inflamator şi modul de administrare (injectare sau instilaţii locale).

Pulberea de alfachimotripsină este solubilizată extemporaneu. Pentru administrare parenterală (intramuscular, intraarticular) vor fi folosite seringi din material plastic deoarece contactul cu metalele îi reduce activitatea.

Kalicreina (Padutin-depôt) este prezentată sub formă de pulbere, în fiole care conţin 40 unităţi biologice kalicreină, împreună cu fiole de solvent (apă bidistilată). Este o enzimă proteolitică, care activează kalidogenul plasmatic în kalidină (o plasmachinină). Kalidina, formată în organism sub acţiunea kalicreinei, are efecte vasodilatatoare periferice prelungite şi spasmolitice pe arteriole şi capilare.

Kalicreina este folosită pentru tratamentul tulburărilor circulatorii arteriale periferice (endarterită obliterantă, acrocianoză, angiopatii diabetice etc.).

Contraindicaţii: insuficienţă cardiacă, hipertensiune intracraniană.

Se administrează intramuscular cîte o fiolă la două zile, timp de mai multe luni, după care se administrează cîte 1/4 fiolă la 2 zile; după aceea, intervalele dintre injecţii se vor mări treptat, întreruperea bruscă a tratamentului fiind nerecomandată.

Streptokinaza şi **Streptodornaza** sînt enzime proteolitice obţinute din culturi de streptococ beta-hemolitic. Streptokinaza este antifibrinolitică, iar streptodornaza depolimerizează nucleoproteinele.

Ele au efect antiinflamator local, prin fluidificarea şi favorizarea drenării depozitelor de fibrină, puroi sau cheaguri de sînge. Efectul antiinflamator general este foarte slab.

Reacţiile adverse sînt frecvente: reacţii febrile, diseminări ale infecţiei locale, hemoragii secundare, tulburări alergice.

Sînt folosite ca adjuvante în tratamentul plăgilor infectate, hemotoraxului, empiemelor pleurale şi al unor supuraţii cronice localizate.

Streptokinaza, pe cale intravenoasă, dar numai în servicii specializate, este folosită pentru tratamentul emboliilor sau trombozelor venoase recente, deoarece produce liza coagulilor proaspăt formaţi.

Contraindicaţii: tuberculoză activă, hemoragii, embolii sau tromboze mai vechi.

ANTIENZIME

Aceste substanţe medicamentoase sînt folosite pentru inhibarea unor enzime aflate în exces în organism şi care intervin în mecanismul patogenetic al unor afecţiuni acute grave.

Scanned with OKEN Scanner

Acidul epsilon-aminocaproic este prezentat sub formă de soluţie injectabilă în fiole de 10 ml (cu 2 g/fiolă) şi sub formă de pulbere în borcane sau pungi din material plastic cu 200 g substanţă.

Acidul epsilon-aminocaproic este o substanţă sintetică cu acţiune antifibrinolitică; alte efecte mai reduse, dar utile terapeutic, sînt efectul antialergic, analgezic şi antiinflamator.

Este netoxic şi, în general, bine tolerat. Reacţiile adverse sînt rare: hipotensiune arterială, ameţeli, greţuri, vărsături, diaree, erupţii alergice. Foarte rar poate produce blocaj renal prin fibrina depozitată în tubii renali.

Indicaţii: hemoragii care au ca mecanism principal creşterea patologică a procesului de fibrinoliză (hemoragii după operaţii obstetricale, pe tiroidă sau plămîni, unele forme clinice de hemoragii la bolnavi neoplazici sau cirotici, hemoragiile secundare tratamentului cu medicamente fibrinolitice).

Contraindicaţii: hemoragii al căror mecanism principal nu este creşterea fibrinolizei, hemoragii produse în cavităţile corpului, gravide din primele patru luni de sarcină, insuficienţa renală şi hepatică, tromboze vasculare.

Se administrează pe cale venoasă (în injecţii lente sau în perfuzie); doza iniţială este de 5—7 g; apoi se administrează cîte 1 g din oră în oră pînă la o doză de 15—20 g pe zi.

Pentru tratamentul de întreţinere, doza se stabileşte în funcţie de tipul de fibrinoliză şi particularităţile clinice ale bolnavului. Pe cale orală sau local, se administrează asemănător trombinei şi în locul acesteia (soluţie sau bureţi hemostatici sau de tifon îmbibaţi).

Un inhibitor polivalent de proteinaze — *Trasylol* — este un polipeptid cu acţiune antifibrinolitică (prin inhibarea activării plasminogenului în plasmină) şi acţiune inhibitoare faţă de alte proteinaze (tisulare, leucocitare, factori de coagulare, kalicreină, tripsină, chimotripsină).

Este prezentat sub formă de soluţie injectabilă în fiole care conţin 100 000 unităţi inactivatoare de kalicreină.

Trasylolul este, în general, bine tolerat. Reacţiile adverse sînt rare: flebită medicamentoasă, reacţii alergice, greţuri, jenă precordială.

Indicaţii: pancreatită acută (tratamentul precoce împiedică autodigestia şi necroza pancreasului, neinfluenţînd leziunile constituite), hemoragii prin fibrinoliză accentuată (de ex. din unele forme clinice severe de şoc), embolii grăsoase pulmonare etc.

Profilactic, este indicat în chirurgia abdomenului superior: pancreatectomii, splenectomii, colecistectomii etc.

Se administrează pe cale venoasă, lent (în perfuzii), picătură cu picătură. Doza este diferită după felul tratamentului: antifibrinolitic se

administrează 10 000—100 000 de unităţi pe zi; pentru tratamentul precoce al pancreatitei acute doza iniţială este mare (pînă la 500 000 unităţi); în continuare se administrează tot în perfuzie lentă cîte 50 000 unităţi din oră în oră timp de 8—12 ore.

Folosirea enzimelor în terapie este relativ restrînsă la anumite situaţii clinice bine definite. În aceste cazuri, efectul lor este deosebit de valoros. În acelaşi timp, multe dintre ele produc reacţii adverse, uneori foarte periculoase. Din această cauză, ele trebuie folosite numai cu indicaţie strictă şi cu multă prudenţă.

Scanned with OKEN Scanner

SUBSTANŢE DE CONTRAST

Substanţele de contrast folosite pentru vizualizarea unor organe canaliculare, datorită opacităţii lor la razele Röntgen (raze X), sînt sulfatul de bariu şi produşii iodaţi.

Sulfatul de bariu este o substanţă inertă. Compuşii iodaţi pot produce accidente grave: şoc anafilactic (deseori mortal), iodism, sensibilizări etc., trebuind să fie utilizaţi cu multă precauţie. Administrarea substanţelor de contrast iodate trebuie să fie precedată de anamneză (pentru antecedente alergice, sensibilizări), antihistaminice şi testarea sensibilităţii bolnavului.

Compuşii iodaţi sînt contraindicaţi bolnavilor sensibilizaţi la iod, basedowieni, febrili, cu hepatopatii, nefropatii, tuberculoză evolutivă, discrazii sanguine.

Substanţe de contrast pentru explorarea tractului gastrointestinal (radioscopii, radiografii, irigoscopii, irigografii).

Sulfatul de bariu este insolubil, stabil din punct de vedere chimic şi relativ inert pentru organism. Nu produce reacţii adverse în afara senzaţiei neplăcute la ingerare. La bolnavii cu afecţiuni obstructive intestinale, poate fi reţinut în organism (de ex. în stenoza pilorică).

Se administrează sub formă de suspensie în apă, pe cale orală, prin sondă gastrică sau prin clismă.

Cantitatea variază după natura examenului (150—400 g). Pentru prepararea suspensiei pentru radioscopia gastrointestinală, conţinutul unei cutii (135 g) este amestecat cu 300 ml apă.

Substanţe de contrast pentru explorarea veziculei şi căilor biliare. Se folosesc compuşi iodaţi care se elimină prin bilă. Cei mai indicaţi sînt compuşii triiodaţi.

Scanned with OKEN Scanner

Acidul iopanoic este un compus triiodat, insolubil în apă, prezentat sub formă de comprimate de 0,5 g.

După absorbția digestivă, se elimină prin bilă, concentrîndu-se în vezicula și căile biliare, pe care astfel le vizualizează.

Reacțiile adverse, în afara celor comune preparatelor iodate, constau din grețuri, vărsături, diaree (este ușor laxativ).

Este folosit pentru colecistografii perorale, administrîndu-se în doză de 3 g (6 comprimate) cu 10—14 ore înaintea examenului.

Un alt compus triiodat (*Razebil*) este prezentat sub formă de comprimate a 0,750 g.

Se absoarbe bine din intestin, eliminîndu-se prin bilă. Este folosit peroral tot pentru colecistografii, administrîndu-se în doză de 4—6 g cu 14—16 ore înaintea examenului.

Pentru efectuarea colecistografiei perorale bolnavul trebuie pregătit în felul următor: cu 2—3 zile înaintea examenului va primi o alimentație cît mai săracă în celuloză, interzicîndu-se zarzavaturile crude, salata, fasolea, fructele cu coajă; masa de seară din preziua examenului radiologic se va lua cu două ore înaintea ingerării substanței de contrast și cu 16 ore înaintea examenului radiologic. Ea se compune din ceai îndulcit, 2 felii de pîine prăjită (sau veche de 1—2 zile), carne slabă sub formă de rasol (de vită sau de pasăre). Cu 14 ore înaintea examenului radiologic (între orele 17—18) se administrează substanța de contrast (Acid iopanoic, Razebil) cîte un comprimat la 5 minute, în puțin ceai îndulcit. A doua zi cu 2 ore înaintea prezentării la examenul radiologic se va face bolnavului o clismă evacuatoare, înaltă. După efectuarea primelor radiografii (colecistografii) se administrează bolnavului 2 ouă proaspete și o lingură de zahăr (proba Boyden) pentru aprecierea contracției veziculare.

Iodipamidul (*Pobilan*), compus biiodat, prezentat în fiole de 20 ml cu soluție injectabilă 40% și 50%, este folosit pentru colecistocolangiografii intravenoase.

După administrarea intravenoasă, se elimină din circulația generală în 15—20 de minute prin ficat, unde se concentrează și vizualizează vezica biliară și căile biliare. Eliminarea hepatică este afectată la bolnavii cu insuficiență hepatică sau icter.

Se administrează pe cale intravenoasă, lent (în 6—10 minute), 20 ml din soluția 50%.

La copii, se administrează cîte 1 ml soluție 30% (0,45 g substanță activă)/kilocorp.

Bolnavul va fi pregătit în felul următor: cu 2—3 zile înaintea examenului va primi o alimentație săracă în celuloză. Masa de seară din preziua examenului va fi servită între orele 18—19 și va consta din ceai îndulcit, două felii de pîine albă prăjită sau veche de 1—2 zile, rasol

din carne de vită sau de pasăre. Cu 10 minute înaintea injectării substanței de contrast se administrează intramuscular prometazină (Romergan). Substanța de contrast se injectează apoi, la patul bolnavului, sub directa supraveghere a medicului și numai după testarea prealabilă a sensibilității bolnavului. Testarea sensibilității se face pe cale intravenoasă. Ea constă din injectarea unei foarte mici cantități de substanță, după care se așteaptă un minut. Dacă nu apare nici o reacție se injectează lent 1 ml în 3 minute. Dacă și acesta a fost bine tolerat, cantitatea totală de substanță se administrează în 5 minute. Nu se vor mai face teste conjunctivale, sublinguale sau intradermice. Înainte de a se începe testarea, se pregătește un flacon cu soluție glucozată izotonică, la care s-a montat un perfuzor, precum și cîte o fiolă de adrenalină, noradrenalină, prometazină (Romergan) și 100 mg hemisuccinat de hidrocortizon, pentru a putea fi utilizate de urgență în cazul unui eventual accident.

După 15 minute de la terminarea injectării substanței de contrast, bolnavul va fi adus la serviciul de radiologie; se vor pregăti două ouă și o lingură de zahăr pentru proba Boyden, precum și 30 ml sirop de codeină pentru teste farmacodinamice.

Substanțe de contrast pentru explorarea rinichiului și căilor urinare. Sînt compuși iodați care se elimină pe cale renală.

Un compus triiodat (*Odiston*), prezentat sub formă de soluție injectabilă 30%, 60% și 75%, în fiole de 20 ml, este folosit pentru urografii și pielografii.

Reacțiile adverse (în afara celor comune compușilor iodați) constau în amețeli, vărsături, urticarie, parestezii.

Contraindicațiile sînt cele comune compușilor iodați.

Se administrează pe cale intravenoasă, lent (în 6—8 minute), la adult în mod obișnuit 20—40 ml din soluția 75% sau 25—50 ml din soluția 60%, iar la copil 5—15 ml soluție 75% (după vîrstă).

Bolnavul va fi pregătit în felul următor: cu 2—3 zile înaintea examenului va primi o alimentație săracă în celuloză; va fi mobilizat pe cît este posibil cu 24 ore înainte de examen și va ingera cel mult 500 ml de lichide; se va măsura diureza, densitatea urinii și tensiunea arterială; cu două ore înainte de urografie se va face bolnavului o clismă înaltă (cu 1 500 ml apă călduță, în care s-a solubilizat o lingură de sare de bucătărie); cu 10 minute înaintea injectării substanței de contrast se administrează intramuscular prometazină (Romergan); înaintea injectării substanței de contrast, bolnavul trebuie să urineze; se injectează substanța de contrast (pe masa de radiologie) după testare și cu toate precauțiile (vezi și Iodipamid).

Scanned with OKEN Scanner

Substanţe de contrast pentru alte explorări ale aparatului urogenital (uretră, uter, salpinge).

O substanţă biiodată (Joduron U.S.), prezentată sub formă de soluţie 50%, în fiole de 20 ml, este folosită pentru uretrografii, histerosalpingografii şi cistografii.

Contraindicaţii, în afara celor comune compuşilor iodaţi, sînt: reactivarea proceselor inflamatorii acute sau cronice ale tractusului genital; sarcina.

Se instalează intrauretral sau intrauterin sub presiune.

Uleiul de garoafe iodat (Lipiodol), prezentat sub formă de soluţie 10% în fiole de 20 ml, este folosit pentru uretrografii şi histerosalpingografii.

Pentru explorarea arterelor, venelor, limfaticelor (arteriografii, flebografii, limfografii) se foloseşte un compus triiodat (*Odiston*) (vezi mai sus).

Pentru explorarea glandelor şi canalelor salivare (sialografii) **sau lacrimale** şi pentru fistulografii se foloseşte uleiul de garoafe ultrafluid (Lipiodol ultrafluid).

Pentru bronhografii, mielografii, fistulografii se utilizează uleiul de garoafe (Lipiodol).

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. BACANU GH. — Medicaţia antidiabetică. Ed. Centr. Ind Med., Buc., 1972.
2. BALŞ M. G. — Antibioticele, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.
3. BALŞ M. G. — Terapia infecţiei, Ed. medicală, Bucureşti, 1972.
4. BRAINERD H. — Elemente practice de diagnostic şi tratament (Trad.), Ed. medicală, Bucureşti, 1967.
5. BRUCKNER S. (sub red.) — Reanimare şi terapie intensivă, Ed. medicală, Bucureşti, 1966.
6. * * * — Buletin O.M.S. nr. 12, 1973.
7. CONN H. — „Current therapy", W. B. Saunders Comp., Philadelphia, London, Toronto, 1975.
8. DOBRESCU D. — Farmacodinamie, Ed. medicală, Bucureşti, 1970.
9. DOBRESCU D. şi colab. — Asocierea medicamentelor. Incompatibilităţi farmacodinamice, Ed. medicală, Bucureşti, 1971.
10. DUMINICA AL. şi colab. — Manual de farmacologie, Ed. medicală, Bucureşti, 1962.
11. * * * — Farmacovigilenţa, Ed. medicală, M.S., 1973, 1974, 1975.
12. GARROD L. P., LAMBERT H. P., O'GRADY F. — Antibiotics and chemotherapy, IVth ed., C. Livingstone, London, 1973.
13. GHEORGHIU P., STROESCU V. — Elemente de farmacologie aplicată, Ed. medicală, Bucureşti, 1965.
14. GOTH A. — Medical pharmacology, VIIth ed., C. V. Mosby Comp., S. Louis, 1974.
15. KONDI V. şi colab. — Produse farmaceutice româneşti — derivate de sînge — folosite în terapeutică, Ed. medicală, Bucureşti, 1972.
16. MARCU C. — Farmacologie, Ed. Did. Ped. Bucureşti, 1965.
17. MILCU ŞT. — Endocrinologie clinică, Ed. medicală, Bucureşti, 1967.
18. MOGA A., BDUCKNER I. (Sub red.) — Medicina internă, Ed. Did. Ped., Bucureşti, 1967.
19. * * * — Medical Letter — Handbook of antimicrobial therapy — Jan. 1974.

Scanned with OKEN Scanner

20. NICOLESCU N. — Norme și instrucțiuni pentru pregătirea bolnavilor pentru explorări radiologice (Uz. int. Spitalul de boli inf. Colentina, București).
21. NICULESCU GH. și colab. — Practica terapiei medicamentoase, Ed. medicală, București, 1966.
22. PANAITESCU GH. POPESCU A. E. — Efectele secundare ale medicamentelor, Ed. medicală, București, 1970.
23. PANAITESCU, GH. POPESCU A. E. — Acțiuni adverse medicamentoase, Ed. medicală, București, 1972.
24. PANAITESCU GH., POPESCU A. E. — Patologie medicamentoasă curentă, Ed. medicală, București.
25. PREDESCU V. — Terapia psihotropă, Ed. medicală, București, 1968.
26. * * * — Produse farmaceutice folosite în practica medicală, Ed. medicală, București, 1972.
27. STROESCU V. — Farmacologie clinică, Ed. medicală, București, 1972.
28. VASILIU GH. — Medicamente în terapeutica infantilă, Ed. medicală, București, 1969.

Scanned with OKEN Scanner

Redactor de carte: Dr. ALEX. MINCU
Tehnoredactor: ELENA AFILIPOAIE

Bun de tipar: 25. III. 1977
Formatul: 16/61×86
Hîrtie: Tipar înalt ilustr. 61×86/42
Coli de tipar: 20,50
Tiraj: 24.000 exemplare + 70 exemplare S.P.-uri

Tiparul executat de I. P. Sibiu

Scanned with OKEN Scanner